

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA

SCIENZE MEDICHE GENERALI E DEI SERVIZI

Ciclo XXIX

Settore Concorsuale di Afferenza: 06/M2

Settore Scientifico Disciplinare: MED/43

**LA RICERCA MEDICA: PROBLEMATICHE, RESPONSABILITÀ
E CONFLITTI DI INTERESSE TRA BUONE PRATICHE E
RISPETTO DEI DIRITTI DELLA PERSONA.
UNA GUIDA PER IL RICERCATORE**

Presentata da: Dott.ssa Silvia Pari

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Luigi Bolondi

Prof.ssa Susi Pelotti

Esame Finale Anno 2017

INDICE

INTRODUZIONE

CAPITOLO 1

RICERCA MEDICA E RUOLO DEI COMITATI ETICI

1. LE PRINCIPALI REGOLAMENTAZIONI INTERNAZIONALI DELLA RICERCA MEDICA
2. I COMITATI ETICI PER LA SPERIMENTAZIONE. LA NORMATIVA ITALIANA
3. IL REGOLAMENTO UE N. 536/2014
4. QUALE FUTURO PER I COMITATI ETICI IN ITALIA?

CAPITOLO 2

MATERIALI, METODI E RISULTATI

1. OBIETTIVO DELLA RICERCA
2. LE FASI DI SVILUPPO DEL PROGETTO
3. I RISULTATI
4. L'ESPERIENZA DEGLI ALTRI COMITATI ETICI DI BOLOGNA: IL COMITATO ETICO INTERAZIENDALE BOLOGNA-IMOLA E IL COMITATO ETICO DELL'ISTITUTO

ORTOPEDICO RIZZOLI – ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A
CARATTERE SCIENTIFICO

CAPITOLO 3

LE PRINCIPALI CRITICITA' CONNESSE ALLA RICERCA MEDICA SOTTO IL PROFILO GIURIDICO: ALCUNI SUGGERIMENTI OPERATIVI

1. LE CRITICITA' EMERSE DALL'ANALISI DEI PARERI RESI
DAL COMITATO ETICO INDIPENDENTE DEL POLICLINICO
UNIVERSITARIO SANT'ORSOLA – MALPIGHI DI BOLOGNA
IN ORDINE DI RILEVANZA
2. L'INFORMATIVA AL PAZIENTE E IL MODULO DI
CONSENSO PER LA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO
 - 2.1. IL FOGLIO INFORMATIVO
 - 2.2. IL MODULO DI CONSENSO INFORMATO
 - 2.3. UN CASO PARTICOLARE: LA PARTECIPAZIONE AL
PROTOCOLLO SPERIMENTALE DA PARTE DI MINORI E
PERSONE INCAPACI
3. L'INFORMATIVA AL PAZIENTE E IL MODULO DI
CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI
 - 3.1. IL FOGLIO INFORMATIVO E IL MODULO DI
CONSENSO: CARATTERISTICHE GENERALI
 - 3.2. IL FOGLIO INFORMATIVO E IL MODULO DI
CONSENSO NELLE SPERIMENTAZIONI DI FARMACI
O DISPOSITIVI MEDICI

3.3. IL FOGLIO INFORMATIVO E IL MODULO DI
CONSENSO NEGLI STUDI OSSERVAZIONALI

3.4. IL FOGLIO INFORMATIVO E IL MODULO DI
CONSENSO NEGLI STUDI CHE PREVEDONO IL
TRATTAMENTO DI DATI GENETICI

4. LA CONVENZIONE ECONOMICA NEGLI STUDI PROFIT E
NO-PROFIT

4.1. LA CONVENZIONE ECONOMICA NEGLI STUDI
PROFIT

4.2. LA CONVENZIONE ECONOMICA NEGLI STUDI
NO-PROFIT

5. LA POLIZZA ASSICURATIVA

CONCLUSIONI

APPENDICE 1

APPENDICE 2

BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

La presente tesi di dottorato nasce dall'intento di indagare e analizzare i principali profili di criticità connessi alla ricerca medica sull'uomo.

A tal fine, nel primo capitolo ci si è concentrati sulla analisi delle principali fonti normative, a partire dal Codice di Norimberga del 1947 che, in forma sintetica, evidenzia gli elementi essenziali di ogni ricerca sperimentale che coinvolga esseri umani.

Detti elementi sono stati, poi, ripresi, fra gli altri, dalla Dichiarazione di Helsinki (1964), uno fra i documenti di indirizzo più importanti e ampiamente accettati in materia; dal *Council for International Organization of Medical Sciences* (1982); dalla Convenzione per la Protezione dei Diritti dell'Uomo e della Dignità dell'Essere Umano riguardo alle Applicazioni della Biologia e della Medicina (meglio nota come Convenzione di Oviedo sui Diritti Umani e la Biomedicina – 1997); dalla Dichiarazione Universale sulla Bioetica e i Diritti Umani dell'UNESCO (2005).

Dai documenti esaminati emerge come, a tutela dei principi che devono caratterizzare la ricerca medica sull'uomo, un ruolo sempre più rilevante è affidato ai Comitati Etici, organismi nati negli Stati Uniti tra la fine degli anni '60 e l'inizio degli anni '70 e diffusisi, poi, in Europa a partire dagli anni '80. In Italia essi si sono sviluppati, dapprima in maniera spontanea e "pioniristica", per essere, poi, istituzionalizzati nel corso dei successivi anni '90, a seguito di vari interventi normativi, per lo più attuativi di Direttive e Linee Guida europee.

Il 16 Aprile 2014 è stato approvato il Regolamento 2014/536/UE in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano, con il quale il legislatore europeo ha inteso, da un lato, rispondere alle critiche mosse nei riguardi delle sempre maggiori crescita e variabilità delle procedure amministrative e burocratiche nonché all'allungamento dei tempi di attesa per ottenere pareri e autorizzazioni e, dall'altro, armonizzare, semplificare e fornire tempi certi alle procedure riguardanti la ricerca clinica sperimentale in ambito europeo.

In vista dell'entrata in vigore di detto Regolamento, prevista per Ottobre 2018, in tutto il territorio italiano si sta procedendo a una revisione della struttura e del funzionamento dei Comitati Etici, al fine di rispondere alle prescrizioni contenute nella nuova normativa.

Il secondo capitolo si concentra, poi, sulla analisi dei pareri resi, nel corso delle annualità 2014 e 2015, dal Comitato Etico Indipendente istituito presso il Policlinico Universitario Sant'Orsola Malpighi di Bologna, volta alla individuazione delle problematiche e delle criticità più ricorrenti incontrate dal Comitato Etico, dai Ricercatori e dai Promotori nel reciproco interfacciarsi.

A tal fine, a partire dal mese di Febbraio dell'anno 2015 è stato avviato l'iter burocratico per la stipula di una Convenzione fra il Policlinico Universitario Sant'Orsola - Malpighi di Bologna e il DIMEC (Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche) dell'Università di Bologna, per consentire lo svolgimento, presso il Comitato Etico Indipendente che ha sede presso la Struttura medesima, dell'attività di reperimento dei dati relativi

all'andamento dei pareri resi, negli anni 2014 e 2015, dallo stesso e ciò allo scopo di trattarli a fini statistici e di ricerca.

Detta convenzione è stata ufficialmente siglata nel mese di Settembre dell'anno 2015 e la fase operativa di reperimento dei dati è iniziata nel successivo mese di Ottobre.¹

Si è, dunque, proceduto alla lettura, all'analisi e alla valutazione dei pareri resi dal suddetto Comitato Etico per un totale di 739 (di cui 331 nel 2014, 408 nel 2015).

Detti pareri sono stati oggetto di campionatura e analisi statistica attraverso l'utilizzo di una griglia di valutazione nella quale - accanto alla tipologia di studio analizzato (ospedaliero o universitario) e alla natura dello stesso (sperimentale, osservazionale, notifica di osservazionale, tissutale e di dispositivo medico) - si è provveduto a indicare l'esito della presentazione del progetto (positivo, positivo con richiesta di integrazioni, sospensivo, negativo e ritirato) e, suddivise per categorie, le principali problematiche riscontrate.²

Da tale analisi – condotta secondo le metodiche sopra descritte – è emerso come le principali criticità attengano alla modulistica informativa e di consenso (con riguardo sia alla partecipazione alla sperimentazione clinica sia al trattamento dei dati), alla

¹ Si ringraziano per il prezioso supporto in tal senso il Prof. Nicola Montanaro, Presidente del Comitato Etico Indipendente istituito presso il Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi, la Dott.ssa Stefania Proni e il Dott. Giacomo Chiabrando della Segreteria Scientifica del suddetto Comitato Etico, nonché la Dott.ssa Elisa Casadio, Responsabile del Settore Ricerca e Innovazione del Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi.

² Si ringraziano per il supporto prestato nella analisi statistica dei dati raccolti la Prof.ssa Francesca Ingravallo del DIMEC, Università di Bologna, la Dott.ssa Anna Maria Govi del DIMEC e la Dott.ssa Maria Livia Rizzo del CIRSFID, Università di Bologna.

documentazione integrativa (necessità di modificare/integrare la lettera al medico curante, necessità di produrre il parere del Comitato Etico del Centro Coordinatore, con riferimento agli studi multicentrici, ecc.), alla copertura assicurativa e dei costi relativi alla sperimentazione (necessità di modificare/integrare la convenzione economica), al protocollo dello studio.

Detti risultati sono stati poi confermati attraverso il confronto con le ricerche, di natura simile, condotte in seno al Comitato Etico Interaziendale Bologna – Imola (ASL) e presso il Comitato Etico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli – Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.³

In conformità all'obiettivo dichiarato, il presente elaborato si conclude – nel capitolo terzo – con una disamina dei risultati ottenuti e con la predisposizione di una breve guida per chiarire gli aspetti e i documenti di maggior rilievo, sotto il profilo giuridico, nei riguardi dei quali occorre prestare maggiore attenzione.

³ Si ringraziano per avere messo a disposizione i suddetti dati la Prof.ssa Elisabetta Poluzzi, Presidente del Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola e il Prof. Giampaolo Salvioli, Presidente del Comitato Etico dell'Istituto Ortopedico I.R.C.C.S. Rizzoli).

CAPITOLO 1

RICERCA MEDICA E RUOLO DEI COMITATI ETICI

1. LE PRINCIPALI REGOLAMENTAZIONI INTERNAZIONALI DELLA RICERCA MEDICA

Nella seconda metà del secolo scorso, dopo la scoperta dei crimini dei medici nazisti - che nei campi di concentramento avevano compiuto esperimenti sui prigionieri al di fuori di ogni considerazione etica o meramente pietosa, come accertato nel celebre Processo di Norimberga - fu prodotta la prima regolamentazione internazionale sulla sperimentazione umana, nota come Codice di Norimberga (1947).⁴

Tale Codice, in forma molto sintetica, evidenzia i dieci punti essenziali di una ricerca sperimentale che coinvolga esseri umani:

1. Il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale;
2. L'esperimento deve essere tale da fornire risultati utili al bene della società; la natura dell'esperimento non deve essere né casuale, né senza scopo;
3. Vi deve essere una pianificazione dell'esperimento sulla base degli precedenti in fase preclinica in vivo nonché sulla base di una conoscenza approfondita della malattia;

⁴ Per l'edizione in lingua inglese si veda il link www.hhs.gov/ohrp/archive/nurcode.html.

4. L'esperimento deve essere condotto in modo tale da evitare ogni sofferenza o lesione fisica o mentale che non sia necessaria;
5. Non si deve eseguire la sperimentazione se a priori si è a conoscenza che la stessa possa causare danni o morte;
6. Il grado di rischio connesso alla sperimentazione non deve essere maggiore dei vantaggi attesi, determinati dalla rilevanza umanitaria del problema che la ricerca è chiamata a risolvere;
7. Occorre utilizzare ogni strumento e precauzione utile a evitare che il soggetto incorra in lesioni, danni o morte;
8. L'esperimento può essere condotto solo da persone adeguate e qualificate sotto il profilo scientifico, con il più alto grado di attenzione verso la sperimentazione e la salvaguardia dell'essere umano;
9. Nel corso della sperimentazione il soggetto umano deve avere la libera facoltà di porre fine alla stessa, qualora abbia raggiunto uno stato fisico o mentale che gli renda impossibile continuarla;
10. Durante la sperimentazione lo sperimentatore responsabile deve essere pronto a interromperla in qualunque momento se indotto a credere che la continuazione della stessa sia tale da comportare, con un alto grado di probabilità, lesioni, invalidità o morte per il soggetto che vi si sottopone.

A tale Codice, che costituisce, per così dire, il capostipite della normativa in materia, sono poi seguiti altri documenti che rivelano una sensibilità sempre maggiore verso i problemi etici generati dalla ricaduta delle ricerche mediche e biologiche sull'uomo.

Tra questi, nel 1964, la Dichiarazione di Helsinki, adottata nella XVIII° Assemblea Generale della *World Medical Association* (WMA), tenutasi nella capitale finlandese e oggetto di numerosi emendamenti successivi (a cinquant'anni dalla prima pubblicazione è stata presentata l'ottava versione in occasione della LXIV° Assemblea Generale, tenutasi in Brasile, a Fortaleza, nell'Ottobre del 2013).

La Dichiarazione di Helsinki costituisce il documento di indirizzo più importante e ampiamente accettato nel campo della ricerca medica su esseri umani.⁵

In essa sono ripresi i principi già presenti nel Codice di Norimberga, quali l'importanza della ricerca biomedica sui soggetti umani ma nei limiti del rispetto di coloro che vi partecipano; la priorità dell'essere umano rispetto agli interessi della società e della scienza; l'importanza del bilanciamento tra rischi prevedibili e benefici attesi. Nella versione più recente sono approfondite alcune questioni, fra le quali:

- ✓ Viene ribadito con forza il ruolo del consenso informato da parte di tutti i soggetti partecipanti alla ricerca e che la partecipazione alla ricerca di individui non in grado di esprimere detto consenso debba risultare una eccezione (ossia laddove non sia possibile farne a meno);

⁵ Per una ricostruzione della storia della dichiarazione si rinvia a R.E. Ashcroft, *The Declaration of Helsinki*, in E.J. Emanuel et al. (eds.), *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, Oxford University Press, 2008, pp. 141-148

Il testo dell'originale inglese della più recente versione della Dichiarazione di Helsinki è disponibile all'indirizzo www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/.

- ✓ Viene, inoltre, esplicitamente affermato che ogni ricerca deve garantire la possibilità di un beneficio reale a chi vi partecipa (trattasi di un chiaro segnale finalizzato a evitare che le popolazioni più ricche possano sfruttare quelle più povere testando su queste ultime i nuovi farmaci che, per ragioni economiche, non saranno poi disponibili per loro);
- ✓ Viene sottolineato che qualsiasi studio volto a documentare l'efficacia di un trattamento deve comunque garantire ai partecipanti la miglior terapia disponibile e che solo in mancanza di un efficace trattamento si potrà ricorrere all'uso del placebo;
- ✓ Viene richiesto che tutti gli sperimentatori dichiarino l'esistenza di eventuali o potenziali conflitti di interesse in modo da evitare che l'interpretazione dei dati di una ricerca possa essere motivata da altri interessi che non siano quelli solo scientifici;
- ✓ Viene evidenziato l'indispensabile ruolo di garanzia svolto da un Comitato Etico Indipendente [all'articolo 23 si legge:

“Il protocollo di ricerca deve essere inviato per considerazioni, commenti, direttive e approvazione a un Comitato Etico di ricerca prima dell'inizio dello studio. Questa commissione deve essere trasparente nel suo funzionamento, deve essere indipendente dal ricercatore, dallo sponsor e da ogni altra influenza indebita e deve essere debitamente qualificato. Si devono prendere in considerazione le disposizioni legislative e regolamentari del paese o dei paesi in cui la ricerca deve essere eseguita così come le norme e gli standard internazionali, tuttavia questi non devono essere autorizzati a ridurre o eliminare alcun punto enunciato in questa Dichiarazione utile a

proteggere i soggetti coinvolti nella ricerca. Il Comitato deve avere il diritto di monitorare gli studi in corso. Il ricercatore deve fornire le informazioni sui monitoraggi al Comitato, specialmente informazioni su eventuali eventi avversi gravi. Nessuna modifica al protocollo può essere effettuata senza un riesame e una riapprovazione da parte del Comitato. Dopo la fine dello studio, i ricercatori devono presentare una relazione finale al Comitato che contenga una sintesi dei risultati e le conclusioni dello studio (...)].

Nel 1982 il *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), organizzazione creata congiuntamente dall'OMS e dall'UNESCO nel 1949, ha pubblicato le *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* (contenenti ventuno punti commentati), anche queste più volte riviste (nel 1983 e nel 2002)⁶ al fine di adeguarle agli avanzamenti e alle controversie che hanno caratterizzato la ricerca biomedica degli ultimi decenni.

La Convenzione per la Protezione dei Diritti dell'Uomo e della Dignità dell'Essere Umano riguardo alle Applicazioni della Biologia e della Medicina, comunemente denominata Convenzione di Oviedo sui Diritti Umani e la Biomedicina (1997).⁷

⁶ Per l'edizione più recente si veda il link http://www.cioms.ch/images/stories/CIOMS/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm.

⁷ Per una ricostruzione del percorso che ha portato all'approvazione di tale convenzione si veda A. Bompiani, La genesi della Convenzione Europea sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina: Una ricostruzione storica, in E. Furlan (a cura di), *Bioetica e dignità umana: Interpretazioni a confronto a partire dalla Convenzione di Oviedo*, Franco Angeli: Milano 2009, pp. 57-75.

Detta Convenzione, la quale codifica indicazioni preesistenti - ma frammentarie - formulate dal Consiglio d'Europa per gli Stati membri, dedica il Capitolo V alla ricerca scientifica:

- L'articolo 16 (rubricato "*Tutela delle persone che si prestano a una ricerca*") fissa le condizioni della ricerca su esseri umani.

Nessuna ricerca può essere intrapresa su un soggetto se non sono rispettate tutte le seguenti condizioni:

- ✓ non esiste alcun metodo alternativo alla ricerca su esseri umani che abbia una efficacia paragonabile;
- ✓ i rischi che possono essere previsti per la persona non sono sproporzionati rispetto ai potenziali benefici per la ricerca;
- ✓ il progetto di ricerca è stato approvato dall'organismo competente a seguito di un esame che sia indipendente sul piano della sua pertinenza scientifica, compresa una stima dell'importanza dello scopo della ricerca, nonché di un esame pluridisciplinare della sua accettabilità sul piano etico;

Per i testi ufficiali in inglese e in francese si veda il sito del Consiglio d'Europa all'indirizzo www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/01_Oviedo%20Convention/.

L'Italia ha contribuito alla stesura di tale Convenzione e ne è stata tra i primi firmatari; il Parlamento Italiano ha approvato nel 2001 la legge di ratifica (28 marzo 2001 n. 145, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 45 del 24 aprile 2001). Tuttavia, non è mai stato formalmente completato l'iter di ratifica, mancando i decreti attuativi, ma al di là degli aspetti formali, vi hanno fatto più volte riferimento la giurisprudenza e lo stesso legislatore (ad esempio nel decreto dell'8 febbraio 2013, Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 96 del 24-4-2013, Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici).

- ✓ la persona che si presta a una ricerca deve essere informata dei propri diritti e delle garanzie previste dalla legge per la propria tutela;
 - ✓ il consenso deve essere prestato in forma espressa e specifica e per iscritto. Detto consenso può essere revocato in qualsiasi momento.
- L'articolo 17 (rubricato "*Tutela delle persone incapaci a dare il consenso alla ricerca*") prevede la possibilità di effettuare una sperimentazione su un soggetto che non abbia la capacità di consentire solo se:
 - ✓ i risultati attesi dalla ricerca comportino un reale e diretto beneficio per la sua salute;
 - ✓ la ricerca non possa essere effettuata con efficacia paragonabile su soggetti capaci di prestare un valido consenso;
 - ✓ la persona interessata non abbia opposto un rifiuto.

A titolo eccezionale e nel rispetto delle condizioni di tutela previste dalla legge, una ricerca, i cui risultati non comportino benefici diretti per la salute della persona interessata, può essere autorizzata solo se le condizioni che precedono siano tutte rispettate assieme alle seguenti condizioni supplementari:

- ✓ che la ricerca abbia l'obiettivo di contribuire, con un significativo miglioramento della conoscenza scientifica delle condizioni della persona, della sua malattia o del suo disturbo, al conseguimento, al termine della stessa, di risultati che permettano un

beneficio per la persona interessata o per altre persone della stessa fascia d'età o che soffrano della stessa malattia o disturbo che presentino le stesse caratteristiche;

✓ che la ricerca presenti per la persona solo un rischio e una costrizioni minimi.

- Infine l'articolo 18 (rubricato "*Ricerca sugli embrioni in vitro*") vieta la clonazione di embrioni in vitro a fini di ricerca e, qualora la ricerca sugli embrioni in vitro sia consentita dalla legge, richiede che sia assicurata una protezione adeguata all'embrione.

Alla Convenzione di Oviedo sono stati aggiunti quattro protocolli: il primo, adottato a Parigi nel 1998, vieta la clonazione umana; il secondo, adottato a Strasburgo nel 2001, ha per oggetto l'adozione di regole per il trapianto di organi e tessuti umani; il terzo, adottato sempre a Strasburgo nel 2005, riguarda la ricerca biomedica. Un quarto protocollo, adottato ancora una volta a Strasburgo nel 2008, è dedicato ai test genetici a fini sanitari.

Particolarmente rilevante ai fini della presente ricerca è il III° protocollo,⁸ che vincola le parti firmatarie a "*(...) proteggere la dignità e l'identità di tutti gli esseri umani e garantire a ciascuno, senza discussione, il rispetto della sua integrità e degli altri diritti e libertà fondamentali relativamente a ogni ricerca che prevede interventi sugli esseri umani nel campo della medicina (...)*".

⁸ Si veda il link <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/195.htm>.

Detto protocollo è composto da quaranta articoli organizzati in dodici capitoli, che approfondiscono quanto già delineato nel Capitolo V della Convenzione.

Il III° Capitolo di tale protocollo aggiuntivo è interamente dedicato al ruolo dei Comitati Etici e al dettaglio delle loro funzioni (Articolo 9 – rubricato “*Esame indipendente da parte di un Comitato Etico*”):

1. Ogni progetto di ricerca deve essere sottoposto a un Comitato Etico per l'analisi indipendente della sua accettabilità etica. Tali progetti devono essere sottoposti a esame indipendente in ciascuno Stato in cui deve avvenire l'attività di ricerca.

2. L'obiettivo dell'esame multidisciplinare dell'accettabilità etica del progetto di ricerca deve essere la protezione della dignità, dei diritti, della sicurezza e del benessere dei partecipanti alla ricerca. La valutazione dell'accettabilità etica deve ricorrere a una gamma adeguata di competenze ed esperienze, in grado di riflettere adeguatamente sia il punto di vista professionale sia quello non specializzato.

3. Il Comitato Etico deve produrre un parere in cui sono esplicitate le ragioni a sostegno delle sue conclusioni.

Articolo 10 – rubricato “*Indipendenza del Comitato Etico*”:

1. Le parti firmatarie di questo Protocollo devono assumere delle misure che assicurino l'indipendenza del Comitato Etico. Tale organismo non deve essere soggetto a influenze esterne indebite.

2. I membri del Comitato Etico devono dichiarare tutte le circostanze che possono condurre a un conflitto di interessi. Nel

caso tali conflitti dovessero emergere, i membri del Comitato coinvolti non devono partecipare all'analisi di quel progetto.

Articolo 11 – rubricato “*Informazioni per il Comitato Etico*”:

1. Tutte le informazioni necessarie alla valutazione etica del progetto di ricerca devono essere fornite in forma scritta al Comitato Etico.

2. In particolare, devono essere fornite le informazioni sui punti dettagliati nell'Appendice a questo Protocollo, nella misura in cui siano rilevanti per il progetto di ricerca.

Articolo 12 – rubricato “*Influenze indebite*”:

Il Comitato Etico deve essere sicuro che nessuna influenza indebita, incluse quelle di tipo finanziario, verrà esercitata sulle persone al fine di indurle a partecipare alla ricerca. A questo proposito, particolare attenzione deve essere riservata a persone vulnerabili o dipendenti).

L'Appendice cui fa riferimento l'Articolo 11 contiene in dettaglio le informazioni da fornire al Comitato Etico, ossia:

- Descrizione del progetto (nome del responsabile della ricerca; qualifica ed esperienza dei ricercatori; persona responsabile dal punto di vista clinico e accordi finanziari; obiettivo e giustificazione della ricerca sulla base dello stato più recente della ricerca scientifica; metodi e procedure previste, incluse le tecniche di analisi statistica; riassunto esaustivo del progetto, esposto in linguaggio non specialistico; dichiarazione delle precedenti o concomitanti sottomissioni del progetto ed esito di tali sottomissioni);

- Partecipanti, consenso, informativa (giustificazione per il coinvolgimento di esseri umani nel progetto di ricerca; criteri di inclusione o esclusione e modalità della selezione e del reclutamento; ragioni per l'utilizzo o per l'assenza di gruppo di controllo; descrizione della natura e del grado dei rischi prevedibili per i partecipanti alla ricerca; natura, ampiezza e durata degli interventi; misure per monitorare, valutare e far fronte a eventualità che possano avere conseguenze sulla salute presente o futura; tempistica e contenuti dell'informazione; documentazione per ottenere il consenso o, nel caso di persone non in grado di fornirlo, per ottenere l'autorizzazione alla partecipazione; misure per assicurare il rispetto della vita privata delle persone e per assicurare la confidenzialità dei dati personali; misure previste per gestire le informazioni generate dalla ricerca che possano essere rilevanti per la salute presente o futura dei partecipanti e per i loro familiari);
- Altre informazioni (dettagli dei pagamenti da effettuare nel quadro del progetto di ricerca; conflitti di interesse; utilizzo dei risultati, dei dati o dei materiali biologici della ricerca, compresi gli usi commerciali; assicurazione o indennità per coprire i danni che dovessero verificarsi durante la ricerca).

Sempre nell'anno 2005 anche l'UNESCO, in coerenza al ruolo a esso affidato, con la Dichiarazione Universale sulla Bioetica e i Diritti Umani si è proposta di fornire un quadro universale di principi e procedure atti a guidare gli Stati nella formulazione delle loro legislazioni, a orientare le azioni di individui e istituzioni e ad alimentare il dialogo multidisciplinare sui temi relativi alla ricerca scientifica e alle sue applicazioni.

A tutela di tali principi si richiama il ruolo dei comitati etici quali organismi indipendenti (Articolo 19 – rubricato “*Comitati etici*”:

Si dovrebbe provvedere a istituire, promuovere e sostenere a livelli appropriati comitati etici indipendenti, multidisciplinari e pluralisti per valutare le questioni etiche, legali e scientifiche rilevanti relative ai progetti di ricerca che coinvolgono esseri umani; fornire pareri sui problemi etici nei contesti clinici; valutare gli sviluppi scientifici e tecnologici, formulare raccomandazioni e contribuire alla preparazione di linee guida su argomenti riguardanti l'ambito di scopo della presente Dichiarazione; promuovere il dibattito, l'educazione, l'attenzione e la mobilitazione del pubblico in materia di bioetica).

Dai documenti esaminati emerge che, a tutela dei principi che devono caratterizzare la ricerca medica su esseri umani, un ruolo sempre maggiore viene affidato ai comitati etici: come si è visto, la Dichiarazione di Helsinki vi dedica un articolo, il Protocollo aggiuntivo alla Convenzione di Oviedo sulla Ricerca Biomedica un intero capo molto dettagliato, la Dichiarazione universale UNESCO un articolo.

Successivamente, tra il 2005 e il 2010, l'UNESCO ha dedicato ben quattro guide ai comitati etici, rispettivamente:

Establishing Bioethics Committees (18 Aprile 2005);

Bioethics Committees at Work: Procedures and Policies (10 Aprile 2006);

Educating Bioethics Committees (2 Maggio 2007);

National Bioethics Committees in Action (6 Ottobre 2010).⁹

Come si evince dai documenti sopracitati, l'espressione "Comitato Etico o Bioetico" (i due termini sono spesso usati come equivalenti) può designare quattro diverse tipologie:

- I comitati etici con funzione consultiva nei confronti di enti governativi a livello internazionale, nazionale e regionale, ai quali è assegnato il compito di esaminare le questioni sollevate dalle sempre continue scoperte e applicazioni in ambito biomedico, fornendo consigli e raccomandazioni.

È il caso del Comitato di Bioetica dell'UNESCO, del Comitato di Bioetica della Commissione Europea, in Italia del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB), istituito nel 1990 quale organo consultivo della Presidenza del Consiglio dei Ministri, sull'esempio del *Comité Consultif National d'Étique pour les Sciences de la Vie et de la Santé* istituito in Francia sette anni prima;

- I comitati etici dei professionisti della salute che, sempre con funzioni consultive, si propongono di stilare codici o raccomandazioni di condotta etica e formare i propri associati alla luce di tali principi.

È il caso, in Italia, della Commissione Etica del SIAARTI (l'Associazione degli Anestesisti), della SICP (la Società

⁹ I testi sono disponibili rispettivamente ai link
<http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001393/139309e.pdf>;
<http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001473/147392e.pdf>;
<http://unesdoc.unesco.org/images/0015/001509/150970e.pdf>;
<http://unesdoc.unesco.org/images/0018/001895/189548e.pdf>.

di Cure Palliative) e della SIP (l'Associazione dei Pediatri);

- I comitati etici per la pratica clinica, che hanno come obiettivo primario, all'interno delle strutture di cura (ospedali, cliniche, hospice), quello di stimolare la riflessione e il dibattito sulle implicazioni etiche della pratica medica quotidiana, specie nei casi più problematici;
- I comitati etici per la sperimentazione che, attraverso pareri obbligatori e vincolanti, hanno il compito di assicurare la correttezza della ricerca e di garantire il rispetto dei diritti e dell'uguaglianza di trattamento di tutti i soggetti coinvolti nelle sperimentazioni.

Le ultime due tipologie sono spesso confuse, mentre, come da autorevoli studiosi sostenuto, andrebbero tenute ben distinte in quanto rispondono a esigenze molto diverse.

Il legislatore italiano, come si vedrà, tende ad attribuire ai comitati per la sperimentazione, seppure in via residuale, funzioni che sarebbero proprie dei comitati etici per la pratica clinica, funzioni che, per lo più per mancanza di competenza, i comitati per la sperimentazione non sono in grado di assolvere.

A queste quattro tipologie in tempi più recenti ne è stata aggiunta una quinta, ossia i comitati etici per la sperimentazione animale, che hanno la funzione di valutare i progetti di ricerca che implicano l'utilizzo di animali con lo scopo, secondo il "Principio delle tre R", di verificare eventuali metodi alternativi di sperimentazione (*Replacement*), di ridurre (*Reduction*) il numero e migliorare (*Refinement*) le condizioni degli animali in sperimentazione. Tali comitati sono oggi affiancati e/o sostituiti

dagli organismi preposti al benessere animale previsti dal D.Lgs. 26/2014, con il quale è stata implementata la Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici.

2. I COMITATI ETICI PER LA SPERIMENTAZIONE. LA NORMATIVA ITALIANA

Con riferimento ai comitati etici per la sperimentazione, oggetto della presente ricerca, va ricordato che i primi di essi sono nati negli Stati Uniti (con la denominazione *Institutional Review Boards*, IRB) tra la fine degli anni '60 e gli anni '70 come reazione ad alcuni terribili avvenimenti, quali iniezioni sottopelle di cellule cancerogene vive a pazienti anziani e gravemente malati ospiti del *Jewish Chronic Disease Hospital* al fine di studiarne l'eventuale effetto immunologico; oppure l'iniezione del virus dell'epatite nei bambini con ritardo mentale della *Willowbrook State School* al fine di indurne l'immunizzazione; oppure ancora il notissimo *Tuskegee Syphilis Study*, in cui, nei quarant'anni di durata dello stesso (dal 1932 al 1972), i ricercatori si limitarono a osservare il decorso naturale della sifilide su centinaia di afroamericani di bassa estrazione sociale senza mai intervenire per curarla.¹⁰

Tra gli anni '70 e gli anni '80 i comitati etici nacquero anche in Europa; in Italia si svilupparono dapprima in maniera spontanea e

¹⁰ Casi denunciati, insieme ad altri, sul *New England Journal of Medicine*, da un professore della Harvard Medical School, Henry K. Beecher (cfr. H.K. Beecher, "Ethics and Clinical Research", in *The New England Journal of Medicine*, 1966, pp. 1354-1360).

pionieristica per essere poi istituzionalizzati nel corso degli anni '90.¹¹

Il profilo dei comitati etici nel nostro Paese è stato progressivamente definito da vari decreti,¹² per lo più attuativi di direttive e linee guida europee, tra i quali i più rilevanti sono:

- Ministero della Sanità, Decreto Ministeriale del 27 aprile 1992 (Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 139/1992), denominato “*Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, in attuazione della Direttiva CE n. 507/91*”;
- Ministero della Sanità, Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997 (Gazzetta Ufficiale n. 191/1997), denominato “*Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*”;
- Ministero della Sanità, Decreto ministeriale del 18 marzo 1998 (Gazzetta Ufficiale n. 122/1998), contenente le

¹¹ Per una ricostruzione dettagliata della storia dei comitati etici per la sperimentazione in Italia si veda M. Immacolato, M. Mori, *Comitati etici per la sperimentazione: storia, funzioni, problemi*, in *I diritti in medicina*, a cura di L. Lenti, E. Palermo Fabris, P. Zatti, Giuffrè, Milano, 2011, pp. 705-735 (*Trattato di biodiritto*, a cura di S. Rodotà e P. Zatti) e E. Furlan, *Comitati etici in sanità: Storia, funzioni, questioni filosofiche*, Milano, FrancoAngeli, 2015.

¹² Tale normativa è stata accompagnata da tre documenti del Comitato Nazionale di Bioetica, tra il 1992 e il 2001: *I comitati etici*, 27 febbraio 1992; *I comitati etici in Italia: problematiche recenti*, 18 aprile 1997; *Orientamenti per i comitati etici in Italia*, 13 luglio 2001, tutti disponibili al sito <http://www.governo.it/bioetica/>.

“Linee guida di riferimento per l’istituzione e il funzionamento dei comitati etici”;

- Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 (Gazzetta Ufficiale n. 184/2003), denominato *“Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”;*
- Ministero della Salute, Decreto Ministeriale del 12 maggio 2006 (Gazzetta Ufficiale del n. 194/2006), denominato *“Requisiti minimi per l’istituzione, l’organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”;*
- Ministero della Salute, Decreto Ministeriale del 8 febbraio 2013 (Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 96/2013), denominato *“Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici”.*

Nella disposizione normativa più recente, vale a dire il Decreto del Ministero della Salute dell’8 febbraio 2013, in maniera non dissimile dagli altri decreti, i comitati etici vengono definiti *“(…) organismi indipendenti (...) che hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela”* (articolo 1).

Tale indipendenza, ai sensi del successivo articolo 3, *“(…) deve essere garantita almeno: a) dalla mancanza di subordinazione gerarchica del Comitato Etico nei confronti della struttura ove esso opera; b) dalla presenza di componenti esterni alle strutture sanitarie per le quali opera il Comitato Etico, in misura non*

inferiore a un terzo del totale; c) dalla estraneità e dalla mancanza di conflitti di interesse dei votanti rispetto alla sperimentazione proposta; a tal fine, i componenti del Comitato Etico devono firmare annualmente una dichiarazione in cui si obbligano a non pronunciarsi per quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto, tra cui: il coinvolgimento nella progettazione, nella conduzione o nella direzione della sperimentazione; l'esistenza di rapporti di dipendenza, consulenza o collaborazione, a qualsiasi titolo, con lo sperimentatore o con l'azienda che conduce lo studio sperimentale o produce o commercializza il farmaco, il dispositivo medico o il prodotto alimentare coinvolto nella sperimentazione; d) dalla mancanza di cointeressenze di tipo economico-finanziario tra i membri del Comitato e le aziende del settore interessato; e) dalle ulteriori norme di garanzia e incompatibilità previste dal regolamento del Comitato Etico (...)”.

Oltre alle funzioni previste nel primo comma del già citato articolo 1, al secondo comma dello stesso si esplicita che “(...) ove non già attribuita a specifici organismi, i comitati etici possono svolgere anche funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona. I comitati etici, inoltre, possono proporre iniziative di formazione di operatori sanitari relativamente a temi in materia di bioetica (...)”. Si continua così a non tenere distinti i comitati per la sperimentazione da quelli per la pratica clinica, che, come si è sopra accennato, dovrebbero svolgere funzioni ben diverse, di

tipo peraltro consultivo e non obbligatorio, come quelle affidate ai comitati per la sperimentazione.

Quanto alla composizione, l'articolo 2 dispone che il Comitato Etico *“(...) deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti. I componenti dei comitati etici devono essere in possesso di una documentata conoscenza ed esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e dei dispositivi medici e nelle altre materie di competenza del Comitato Etico. A tal fine i comitati etici devono comprendere almeno: a) tre clinici; b) un medico di medicina generale territoriale; c) un pediatra; d) un biostatistico; e) un farmacologo; f) un farmacista del Servizio Sanitario Regionale; g) in relazione agli studi svolti nella propria sede, il Direttore Sanitario o un suo sostituto permanente e, nel caso degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, il Direttore Scientifico della istituzione sede della sperimentazione; h) un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale; i) un esperto di bioetica; l) un rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione; m) un rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti; n) un esperto in dispositivi medici; o) in relazione all'area medico-chirurgica oggetto dell'indagine con il dispositivo medico in studio, un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata; p) in relazione allo studio di prodotti alimentari sull'uomo, un esperto in nutrizione; q) in relazione allo studio di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi-invasive, un esperto clinico del settore; r) in relazione allo studio di genetica, un esperto in genetica. Nei casi di valutazioni inerenti ad aree non coperte da*

propri componenti, il Comitato Etico convoca, per specifiche consulenze, esperti esterni al Comitato stesso (...)."

Con riguardo al funzionamento, l'articolo 5, richiamando la Dichiarazione di Helsinki e la Convenzione di Oviedo, sottolinea che *"(...) il Comitato Etico, nell'esprimere le proprie valutazioni, tiene conto delle seguenti circostanze: a) in linea di principio i pazienti del gruppo di controllo non possono essere trattati con placebo, se sono disponibili trattamenti efficaci noti, oppure se l'uso del placebo comporta sofferenza, prolungamento di malattia o rischio; b) l'acquisizione del consenso informato non è una garanzia sufficiente né di scientificità né di eticità del protocollo di studio e, pertanto, non esime il Comitato Etico dalla necessità di una valutazione globale del rapporto rischio/beneficio del trattamento sperimentale; c) nel protocollo della sperimentazione deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettuale e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte dello sponsor (...)."*

Ai sensi dell'articolo 6 *"(...) il Comitato Etico verifica che siano coperte da parte del promotore della sperimentazione tutte le spese aggiuntive per le sperimentazioni, i costi per le attrezzature e altro materiale inventariabile necessari per la ricerca e non in possesso della struttura, per il materiale di consumo e i prodotti da impiegare nella sperimentazione, compreso il medicinale, il dispositivo e altro materiale di consumo, di confronto o l'eventuale placebo (...)."*

Si ricorda, poi, che ai sensi di quanto disposto dal D.M. del 14 Luglio 2009, i comitati etici devono valutare anche la copertura assicurativa stipulata *ad hoc* per ogni singolo studio al fine di garantire “(...) *il risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall’attività di sperimentazione, per l’intero periodo della stessa, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore, senza esclusione dei danni involontariamente cagionati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia (...)*”.

Per danni si intendono, ai sensi dell’articolo 2, comma 1, “(...) *la morte, tutte le menomazioni permanenti e/o temporanee dello stato di salute, i danni patrimoniali correlati, che siano conseguenza diretta della sperimentazione e riconducibili alla responsabilità civile di tutti i soggetti che operano nella realizzazione della sperimentazione stessa (...)*”.

I termini previsti per la manifestazione dei danni e per la presentazione delle richieste di risarcimento non possono essere inferiori rispettivamente a 24 e a 36 mesi dalla data di conclusione della sperimentazione. Sono estesi ad almento dieci anni se si tratta di sperimentazioni su minori o sperimentazioni di terapie geniche, cellulari o di radiofarmaci.

Tornando alla disciplina contenuta nel Decreto del Ministero della Salute dell’8 Febbraio 2013, fra le novità più significative in esso contenute vi sono la riduzione del numero dei comitati etici sulla base del parametro di uno per milione di abitanti (con la possibilità di prevederne uno in più per gli I.R.C.C.S.) e della quantità di pareri emessi negli ultimi tre anni nonché il contenimento dei tempi per la definizione dei contratti [come si legge, infatti, “(...) *il Direttore Generale della struttura sanitaria*

interessata ovvero un suo delegato con potere di firma, in caso di accettazione della sperimentazione, deve garantire la definizione dei contratti economici relativi agli studi contestualmente alle riunioni del Comitato Etico o tassativamente entro tre giorni dall'espressione del parere del Comitato Etico (...)].

A seguito di tale Decreto i comitati etici in Italia sono, dunque, passati da circa 250 a una novantina; nella nostra Regione, con Delibera n. 996/2013 da 9 erano scesi a 7, ma, con le successive modifiche introdotte dalla Delibera n. 418/2014, sono tornati a 9, così distribuiti:

- un Comitato Etico per Piacenza (Azienda USL di Piacenza);
- un Comitato Etico per Parma (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Università degli Studi di Parma e Azienda USL di Parma);
- un Comitato Etico per Reggio Emilia (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia/I.R.C.C.S. in Tecnologie Avanzate e Modelli Assistenziali in Oncologia e Azienda USL di Reggio Emilia);
- un Comitato Etico per Modena (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia e Azienda USL di Modena);
- un Comitato Etico per l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e Università degli Studi di Bologna;
- un Comitato Etico per l'I.R.C.C.S. Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna;

- un Comitato Etico per l'Azienda USL di Bologna/I.R.C.C.S. Istituto Scienze Neurologiche e Azienda USL di Imola;
- un Comitato Etico per l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Università degli Studi di Ferrara e Azienda USL di Ferrara;
- un Comitato Etico per l'Area Vasta Romagna/Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.) di Meldola (Azienda USL di Forlì, Azienda USL di Cesena, Azienda USL di Rimini, Azienda USL di Ravenna, I.R.S.T. di Meldola).

3. IL REGOLAMENTO UE N. 536/2014

Il 16 aprile 2014 è stato approvato il Regolamento UE n. 536 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea il 27 Maggio 2014),¹³ che abroga e sostituisce la Direttiva 2001/20/CE.

La scelta dello strumento normativo adottato – il regolamento e non la direttiva – segna un importante cambiamento di direzione: il regolamento infatti, come noto, è *self-executing*, nel senso che non necessita di alcun atto di recepimento e di attuazione a livello nazionale.

¹³ Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE, in Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, L 158/1, 27.5.2014, al link <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0536&from=it>.

Con esso il legislatore europeo intende, da un lato, rispondere alle critiche provenienti da ricercatori, aziende, ma anche da associazioni di pazienti, riguardanti la crescita e la variabilità delle procedure amministrative e burocratiche e l'allungamento dei tempi di attesa per ottenere pareri e autorizzazioni e, dall'altro lato, armonizzare, semplificare e dare tempi certi alle procedure di valutazione delle sperimentazioni al fine di favorire la ricerca clinica sperimentale all'interno dell'Unione.

Il regolamento, ai sensi dell'articolo 1, si applica “(...) *a tutte le sperimentazioni cliniche condotte nell'Unione (...)*”, intendendosi per sperimentazioni cliniche tutte quelle che usano medicinali per uso umano, rimanendo, quindi, esclusi tutti gli studi non interventistici (c.d. osservazionali) e le sperimentazioni su dispositivi medici (per questi ultimi è in fase di predisposizione un diverso regolamento europeo, la cui uscita è prevista per Maggio 2017).

È fatto esplicito divieto di “(...) *sperimentazioni cliniche di terapia genica che portino a modifiche dell'identità genetica del soggetto (...)*”, mentre viene lasciata ai singoli Stati membri la regolamentazione di particolari tipologie di medicinali, come quelli derivanti da cellule animali o umane, quelli usati a fini abortivi o contenenti sostanze stupefacenti.

Sono previste alcune semplificazioni per quelle che il regolamento definisce “sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento”, che comportino cioè “(...) *rischi od oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi stato membro interessato (...)*” (art. 2).

La procedura prevede (*ex art. 5*) che il Promotore presenti la domanda mediante il portale unico UE allo Stato interessato in cui intende svolgere la sperimentazione; nel caso di sperimentazione che coinvolga più Stati membri è prevista la valutazione congiunta, che comporta la designazione di uno Stato membro relatore fatta dal Promotore stesso o a seguito di un accordo tra gli Stati interessati.

In una prima fase è prevista la convalida della domanda sulla base di due elementi, ovvero se essa rientra nell'ambito di applicazione del regolamento (e in quale fattispecie, se è sperimentazione clinica o sperimentazione a basso livello d'intervento) e se è completa.

Una volta convalidata la domanda lo Stato relatore (*ex art. 6*), coordinando e raccogliendo i pareri degli Stati interessati, redige una relazione di valutazione con riferimento ai seguenti aspetti:

- la rilevanza della sperimentazione clinica, anche per quanto riguarda la rappresentatività dei gruppi di soggetti partecipanti alla sperimentazione clinica rispetto alla popolazione destinataria del trattamento e lo stato attuale delle conoscenze scientifiche;
- l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tenendo conto degli approcci statistici, del disegno della sperimentazione clinica e della metodologia usata (compresi le dimensioni del campione e la randomizzazione, il medicinale di confronto e gli *endpoint*);
- i rischi e gli inconvenienti per il soggetto, tenendo conto di tutti i seguenti aspetti: le caratteristiche e le conoscenze in

merito ai medicinali sperimentali e ai medicinali ausiliari; le caratteristiche dell'intervento rispetto alla normale pratica clinica; le misure di sicurezza, incluse le disposizioni per ridurre al minimo i rischi; il monitoraggio; le comunicazioni in materia di sicurezza e il piano di sicurezza; il rischio per la salute del soggetto, connesso alla condizione clinica per la quale il medicinale sperimentale è oggetto di sperimentazione;

- la conformità ai requisiti in materia di fabbricazione e importazione dei medicinali sperimentali e dei medicinali ausiliari e la conformità ai requisiti di etichettatura;
- la completezza e l'adeguatezza del dossier per lo sperimentatore.

In parallelo rispetto alla valutazione di cui sopra, ai sensi dell'articolo 7 ogni singolo Stato membro elabora una ulteriore relazione di valutazione con riferimento ai seguenti aspetti:

- la conformità ai requisiti in materia di consenso informato;
- l'indennizzo dei soggetti arruolati e la retribuzione degli sperimentatori;
- le modalità di arruolamento dei soggetti;
- la conformità in materia di protezione dei dati personali;
- l'idoneità degli sperimentatori e delle strutture presso cui è condotta la sperimentazione;
- l'assicurazione per il risarcimento di eventuali danni;
- le norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto.

Il Regolamento lascia a ciascuno Stato membro la libertà di stabilire a quale ente o enti affidare tale compito. Infatti, al punto 18 della Premessa viene esplicitato che *“(...) tali decisioni rientrano nell’organizzazione interna di ciascuno Stato membro. In sede di determinazione dell’organismo o degli organismi appropriati, gli Stati membri dovrebbero assicurare la partecipazione di persone non addette ai lavori, in particolare di pazienti o di organizzazioni di pazienti. Essi dovrebbero altresì assicurare la disponibilità delle competenze necessarie. In base agli orientamenti internazionali la valutazione dovrebbe essere, tuttavia, effettuata congiuntamente da un numero ragionevole di persone collettivamente in possesso delle qualifiche e dell’esperienza necessarie. Le persone incaricate di valutare la domanda dovrebbero essere indipendenti dal Promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti, nonché esenti da qualsiasi indebito condizionamento (...)”*.

Alla fine dell’intero iter di presentazione della domanda, ai sensi dell’articolo 8 è previsto che venga concessa l’autorizzazione oppure l’autorizzazione a determinate condizioni oppure che venga opposto un rifiuto di autorizzazione, il che avviene in presenza di motivi che riguardano la prima parte della relazione oppure laddove venga accertato il mancato rispetto delle conformità previste nella seconda parte della stessa.

4. QUALE FUTURO PER I COMITATI ETICI IN ITALIA?

La distinzione tra revisione scientifica e revisione etica e l’identificazione degli elementi propri di quest’ultima hanno già sollevato molte perplessità non soltanto nel nostro Paese.

Vengono richiamate la Dichiarazione di Helsinki (art. 23), la Convenzione di Oviedo (art. 16) e, in particolare, il Protocollo Addizionale alla Convenzione di Oviedo sulla Ricerca Biomedica, dalle quali, come detto nel primo paragrafo, si evince che i due aspetti sono inscindibili, tanto che una ricerca può essere intrapresa solo se il progetto è stato approvato a seguito di un esame multidisciplinare avente a riguardo anche la sua accettabilità etica. Viene evidenziato il rischio che, a dispetto degli intenti dell'articolo 3 del Regolamento (a norma del quale *“(...) una sperimentazione clinica può essere condotta esclusivamente se: a) i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e prevalgono su tutti gli altri interessi; nonché b) è progettata per generare dati affidabili e robusti (...)”*), si crei all'interno dell'Europa un divario tra i Paesi che terranno livelli alti di garanzie etico-giuridiche e quelli che li terranno più bassi, con la conseguenza che le industrie farmaceutiche sceglieranno, tra i Paesi membri, quelli nei quali i livelli sono fissati su parametri meno elevati.

In Italia il Comitato Nazionale di Bioetica (CNB), in una mozione del 25 Settembre 2015,¹⁴ ha evidenziato i rischi di una separazione tra revisione scientifica e revisione etica, sottolineando che nella prima *“(...) sono presenti aspetti non solo scientifici ma anche di interesse etico (i benefici terapeutici, la rilevanza della*

¹⁴ Presidenza del Consiglio dei Ministri, Comitato Nazionale per la Bioetica, *“Mozione sull'attuazione del regolamento (U.E.) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE”*, 25 settembre 2015, al link http://presidenza.governo.it/bioetica/mozioni/Attua_Reg_Sper_Clinica.pdf.

sperimentazione clinica, l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti, i rischi e gli inconvenienti per il soggetto, ecc.) (...)”.

“Scientificità ed eticità – afferma il CNB – sono strettamente connesse e non possono essere separate, pena il ripristino di una dicotomia che è stata superata da decenni sia sul piano teorico sia su quello operativo dai comitati etici presenti negli istituti di ricerca e nelle strutture sanitarie di tutto il mondo (...)”.

Il CNB prospetta per l'Italia diverse soluzioni: un Comitato Etico unico nazionale; comitati etici nazionali in numero limitato per aree disciplinari specializzate; un Comitato Etico di riferimento nazionale/internazionale e di coordinamento per i comitati etici territoriali e/o settoriali.

Il CNB, fra le diverse soluzioni sopra indicate - le quali presentano tutte profili problematici che si traducono in vantaggi e svantaggi - ritiene di proporre l'istituzione di un Comitato Etico per la sperimentazione clinica (con una adeguata strutturazione e avvalendosi, laddove necessario, di consulenti esterni), avente una duplice funzione: la funzione di punto di riferimento a livello internazionale, per l'Italia, e la funzione di coordinamento di un numero limitato di comitati etici territoriali e/o settoriali con competenze per aree terapeutiche per la valutazione di sperimentazioni nazionali e internazionali.

Fra i vantaggi di questa opzione il CNB segnala:

- la presenza di un unico Comitato Etico nazionale di riferimento sia a livello europeo sia per i comitati etici territoriali e/o settoriali per la sperimentazione clinica, che sia in grado, all'occorrenza, di valutare e validare al suo interno la domanda;

- la possibilità di affidare la revisione etica, di volta in volta, al Comitato Etico territoriale e/o settoriale che presenti le migliori competenze per la ricerca proposta (evitando, in tal modo, di aggregare continuamente esperti);
- la conservazione delle esperienze dei comitati etici territoriali e/o settoriali per la sperimentazione clinica, promuovendone l'ulteriore specializzazione;
- la possibilità, per l'Italia, di entrare nel network che - a livello europeo - riunisce gli Stati che hanno già effettuato il coordinamento dei comitati etici.

Al fine di garantire il rispetto delle scadenze stabilite dal Regolamento, il CNB raccomanda che sia rivisto e limitato il numero dei comitati etici territoriali e/o settoriali per la sperimentazione clinica. In tal modo il Comitato Etico di riferimento e di coordinamento per la sperimentazione potrebbe più facilmente assumere il ruolo di osservatorio efficace, autorevole, capace di comunicare con gli altri comitati etici.

Si tenga conto del fatto che, nel rispetto del Regolamento, non si tratta soltanto di esaminare i tradizionali profili bioetici (e biogiuridici) posti da singoli studi clinici, ma occorre altresì andare alla ricerca dell'origine delle questioni bioetiche e, dunque, avere la competenza per individuare possibili soluzioni, anche quelle più complesse o di più difficile identificazione.

Lo stretto collegamento fra dimensione scientifica ed etica sopra auspicato deve essere confermato dalla composizione necessariamente interdisciplinare del Comitato Etico di riferimento e di coordinamento e dei comitati etici territoriali e/o

settoriali, i cui membri, tenuto conto della differenza di genere, devono possedere competenze etiche, scientifiche e giuridiche.

È necessario che, per i componenti di detti comitati, come stabilito dal Regolamento (art. 9), siano garantiti i requisiti di indipendenza e trasparenza, l'assenza di conflitti di interessi e di qualsiasi indebito condizionamento, la necessità che siano nominati secondo il principio della "terzietà" e secondo criteri trasparenti.

Il giudizio non potrà essere reso da chi dovrà, poi, utilizzare i dati degli studi controllati per ragioni regolatorie o per stabilire la rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (S.S.N.).

La Società Italiana di Farmacologia (S.I.F.), in un documento di sintesi presentato a Bologna dal presidente Alessandro Mugelli in occasione dell'incontro svoltosi il 12 Giugno 2015 su *"La Ricerca Clinica e i Comitati Etici in attesa del nuovo regolamento Europeo"*,¹⁵ ha affermato che il Regolamento può essere di stimolo ad armonizzare le procedure di valutazione dei circa novanta comitati etici attualmente operanti in Italia; che questo sforzo porterà comunque un vantaggio per l'attività e la qualità della sperimentazione clinica perché i comitati esistenti rimarranno attivi per tutta la sperimentazione clinica che non è normata dal regolamento (studi osservazionali, studi di intervento non farmacologici, ecc.); che il Regolamento Europeo fornisce una opportunità per un confronto tra alcuni comitati etici e AIFA per disegnare un modello italiano che renda l'Italia più competitiva, creando una struttura che possa emettere

¹⁵ Disponibile al link
http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_comitati_etici_lug15.pdf.

tempestivamente pareri unici valutando sia la c.d. “parte I”, sia la parte II, cioè sia gli aspetti scientifici sia quelli etici (inscindibili dai primi). Il Prof. Mugelli ha inoltre sottolineato che i punti di forza in Italia sono rappresentati da un buon numero di comitati etici che lavorano bene, difficilmente sostituibili in tempi brevi da un Comitato Unico nazionale (che richiederebbe risorse adeguate per poter funzionare tempestivamente e in modo efficiente) e da un settore farmaceutico che vuole rimanere competitivo a livello internazionale evitando lo spostamento della ricerca clinica verso Paesi terzi rispetto alla UE, cosa che di fatto vanificherebbe il significato del nuovo Regolamento Europeo nato per rendere il sistema più competitivo.

Il Prof. Mugelli ha altresì rilevato alcuni punti di debolezza, così riassumibili: un certo numero di Comitati riorganizzati non sono in grado di valutare tempestivamente la documentazione necessaria alla formulazione del parere unico nazionale; i tempi di stipula della convenzione tra Azienda Ospedaliera e Promotore sono, in un certo numero di casi, inaccettabilmente lunghi; l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici è, in molti casi, scarso e non coerente con quanto previsto dalla convenzione; lo scarso arruolamento e la lentezza nel processo di valutazione e/o di stipula della convenzione possono penalizzare la competitività del sistema Italia nei confronti degli altri Paesi europei.

La S.I.F. ha, quindi, proposto di attivare un tavolo tecnico con la partecipazione dei comitati etici con le migliori performance per definire e testare un modello di comitato operativo e coerente con le indicazioni del nuovo Regolamento europeo (un parere unico per ogni studio che deve essere valido su tutto il territorio nazionale).

Questo processo permetterebbe di avvalersi delle competenze esistenti, creando un organismo in grado di funzionare rapidamente, senza i rischi inevitabilmente associati alla costituzione di una struttura *ex novo*, la quale potrebbe essere gradualmente attivata in modo parallelo, dedicando alla sua costituzione risorse e tempi adeguati; di prevedere che il giudizio di fattibilità locale delle sperimentazioni venga espresso dalla Direzione Sanitaria della struttura dove si svolgerà la sperimentazione, con un percorso che deve precedere quello che porta all'emissione del parere unico nazionale sul protocollo; di mantenere la rete attuale di comitati etici (già ridimensionata rispetto al passato) per garantire le competenze necessarie alla valutazione di studi osservazionali, studi con dispositivi, studi su campioni biologici e materiale genetico, pareri su usi terapeutici di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica (secondo la disciplina contenuta nel D.M. dell'8 Maggio 2003), sperimentazioni chirurgiche, sperimentazioni di integratori alimentari, ecc.

In vista dell'entrata in vigore del nuovo Regolamento, prevista per Ottobre 2018, la stessa Commissione Europea ha indetto quattro consultazioni pubbliche su:

- *“Risk proportionate approaches in clinical trials”*, con l'obiettivo di elaborare criteri sulle modalità con cui implementare nei trial clinici approcci proporzionati al rischio, oltre a individuare ed evidenziare nel Regolamento le aree che supportino e facilitino tali adattamenti;
- *“Summary of Clinical Trial Results for Laypersons”*, inerente la versione divulgativa, per i non addetti ai lavori,

della sintesi relativa a tutti gli aspetti della sperimentazione, che, ai sensi dell'art. 37 del Regolamento, indipendentemente dall'esito dei trial clinici, i promotori della sperimentazione sono tenuti a redigere. L'obiettivo principale del documento è quello di indicare modelli e fornire suggerimenti per supportare gli autori delle sintesi, affinché le stesse siano redatte in un linguaggio realmente comprensibile e accessibile al pubblico non specializzato;

- *“Definition of Investigational Medicinal Product (IMP) and use of Auxiliary Medicinal Products (AMPs)”*, con la finalità di acquisire il parere degli interessati per allineare al Regolamento sugli studi clinici il suddetto documento, aggiornandolo alle più recenti acquisizioni scientifiche, affinché, fornendo ulteriori indicazioni che ne specifichino la definizione, si diffondano negli Stati membri best practice condivise sull'impiego di questi medicinali;
- *“Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors”*, focalizzata sulle sperimentazioni cliniche sui pazienti pediatrici.¹⁶

Alla luce del nuovo quadro normativo rappresentato dal Regolamento europeo, la Regione Emilia-Romagna, in data del 9 Dicembre 2016, a firma del Direttore, Dott.ssa Maria Luisa Moro, ha comunicato che sta procedendo a:

¹⁶ Agenzia Italiana del Farmaco, informazioni disponibili al link <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/regolamento-europeo-sulla-sperimentazione-clinica-dei-medicinali-la-commissione-ue-ha-avviato>, pubblicate il 01/07/2016.

- Istituzione di un Comitato Etico Regionale costituito da due sezioni distinte con compiti di: 1) indirizzo e armonizzazione dei comitati etici locali (sezione A); 2) valutazione degli studi che interessino più di un Comitato Etico locale (sezione B). La sezione A del Comitato avrà il compito di indirizzare e uniformare la valutazione degli aspetti regolatori, normativi, giuridici, metodologici, statistici, farmacologici ed etici, superando, in tal modo, la possibile difformità valutativa da parte dei diversi organismi locali. La sezione B esprimerà, invece, pareri per l'autorizzazione degli studi multicentrici che coinvolgono almeno due comitati etici locali;
- Accorpamento dei nove comitati etici esistenti nell'ambito delle tre Aree Vaste Regionali. La scelta dell'Area Vasta come ambito di riferimento è basata sulla necessità di integrare sempre di più le attività del Comitato Etico con quelle di programmazione e monitoraggio della ricerca sanitaria (di qui l'opportunità dell'accorpamento dei comitati etici in coincidenza con le Aree Vaste di riferimento);
- Istituzione di una piattaforma informatica comune che consenta l'integrazione operativa dei comitati etici locali e di quello regionale e l'integrazione a livello locale con gli Uffici Ricerca delle Aziende Sanitarie e degli I.R.C.C.S.;
- Attivazione di un avviso pubblico per assicurare meccanismi pubblici e trasparenti nella nomina dei componenti dei comitati etici.

CAPITOLO 2

MATERIALI, METODI E RISULTATI

1. OBIETTIVO DELLA RICERCA

Alla luce di quanto emerso nel Capitolo precedente in ordine al ruolo dei Comitati Etici nella ricerca medica e alle criticità riscontrate, l'obiettivo del presente lavoro è quello di indagare i principali profili di criticità connessi alle sperimentazioni cliniche sull'uomo attraverso l'analisi dei pareri resi, nel corso delle annualità 2014 e 2015, dal Comitato Etico Indipendente istituito presso il Policlinico Universitario Sant'Orsola Malpighi di Bologna.

Tale analisi è finalizzata a predisporre una guida pratica per Promotori e Ricercatori in ambito medico che serva allo scopo di rendere più agevole la presentazione di progetti di ricerca avanti al Comitato Etico di riferimento, nell'auspicio di semplificarne il processo di approvazione e ciò anche alla luce delle trasformazioni che l'implementazione del Regolamento UE n. 536/2014 impone.

2. LE FASI DI SVILUPPO DEL PROGETTO

Al fine di raggiungere l'obiettivo di cui sopra, si è proceduto alla lettura, all'analisi e alla valutazione dei pareri resi dal Comitato Etico Indipendente istituito presso il Policlinico Universitario Sant'Orsola Malpighi di Bologna nel corso delle annualità 2014 e 2015, nel numero totale di 739 (di cui 331 nel 2014, 408 nel 2015).

Detti pareri sono stati classificati all'interno di una griglia (sotto forma di Database Excell), nella quale - accanto alla tipologia di

studio analizzato (ospedaliero o universitario) e alla natura dello stesso (sperimentale, osservazionale, notifica di osservazionale, tissutale e di dispositivo medico) e si è provveduto a indicare l'esito della presentazione del progetto (positivo, positivo con richiesta di integrazioni, sospensivo e negativo) e, suddivise per categorie, le principali problematiche riscontrate, indicate di seguito:

- Necessità di modificare/integrare il modulo di consenso alla partecipazione allo studio;
- Necessità di modificare/integrare l'informativa per la partecipazione allo studio;
- Necessità di modificare/integrare il modulo di consenso al trattamento dei dati personali;
- Necessità di modificare/integrare l'informativa per il trattamento dei dati personali;
- Necessità di separare le informative i consensi alla partecipazione allo studio e al trattamento dei dati personali;
- Necessità di predisporre il modulo di consenso alla partecipazione allo studio;
- Necessità di predisporre idonea informativa per la partecipazione allo studio;
- Necessità di predisporre il modulo di consenso al trattamento dei dati personali;
- Necessità di predisporre idonea informativa per il trattamento dei dati personali;
- Necessità di predisporre adeguata lettera per il medico curante;

- Necessità di modificare/integrare la lettera per il medico curante;
- Necessità di predisporre/modificare/integrare la modulistica relativa all'eventuale sottostudio di genetica;
- Problematiche di natura metodologica, riguardanti rispettivamente:
 - Protocollo dello studio;
 - Sinossi dello studio;
 - Razionale dello studio;
 - Analisi statistiche;
 - Disegno dello studio;
- Necessità di modificare/integrare la convenzione economica;
- Necessità di modificare/integrare la polizza assicurativa;
- Errata qualificazione dello studio;
- Presenza di un conflitto di interessi (che ricorre laddove uno studio profit viene presentato come no-profit);
- Problematiche relative alla titolarità dei dati dello studio;
- Dubbi sulla eticità del protocollo;
- Dubbi sulla scientificità dello studio;
- Dubbi sulla fattibilità economico/organizzativa dello studio;
- Mancanza del parere reso dal Comitato Etico del Centro Coordinatore (nel caso di studi multicentrici);
- Mancanza della dichiarazione di disponibilità da parte delle Unità Operative coinvolte nello studio;

- Mancanza della necessaria documentazione autorizzativa:
 - Notifica al Ministero della Salute;
 - Autorizzazione/Parere AIFA
 - Parere Istituto Superiore di Sanità
- Necessità di modificare il titolo dello studio;
- Altro

Infine, sulla base della griglia di valutazione appena descritta, si è provveduto alla campionatura e all'analisi statistica dei dati raccolti.

3. I RISULTATI

Una prima linea di indagine ha riguardato la campionatura generale dei 739 pareri resi dal Comitato Etico oggetto della presente indagine, secondo i parametri riportati nella Tabella 1.

Dati generali		N (%)
Pareri Totali		739 (100)
Anno di Presentazione dello Studio	2014	331 (44,79)
	2015	408 (55,21)
Tipologia Studio	Ospedaliero	431 (58,32)
	Universitario	308 (41,68)
Natura Studio	Sperimentale	385 (52,10)
	Osservazionale	159 (21,52)
	Osservazionale (notifica)	108 (14,61)
	Tissutali	65 (8,80)
	Dispositivo Medico	22 (2,98)

Natura Parere	Positivo	154 (20,84)
	Positivo con Modifiche	294 (39,78)
	Negativo	21 (2,84)
	Sospensivo	269 (36,40)
	Ritirato	1 (0,14)

Tabella 1 - Dati Generali

Dei 739 pareri totali, 331 (44,79%) sono stati resi nell'anno 2014, mentre nell'anno 2015 il numero è di 408 (55,21%).

Di questi 431 (58,32%) sono stati presentati in ambito ospedaliero, i restanti 308 (41,68%) in ambito universitario.

Per quanto attiene alla natura degli studi presentati, 385 (52,10%) sono di natura sperimentale, 159 (21,52%) osservazionali, 108 (14,61%) notifiche di studi osservazionali, 65 (8,80%) tissutali, 22 (2,98%), infine, di dispositivo medico.

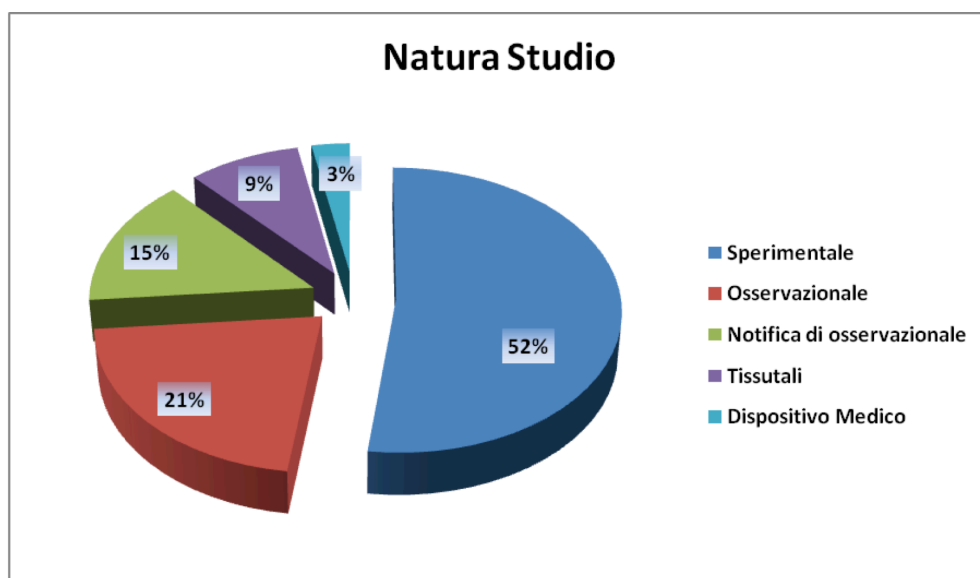


Figura 1 - Natura Studio

Da ultimo, il campione di pareri è stato classificato con riferimento alla natura del riscontro fornito dal Comitato Etico: da detta analisi è emerso che 154 (20,84%) pareri hanno avuto contenuto positivo, 294 (39,78%) contenuto positivo con richiesta di integrazioni, 21 (2,84%) contenuto negativo, 269 (36,40%) contenuto sospensivo, 1 (0,14%), infine, è stato ritirato.

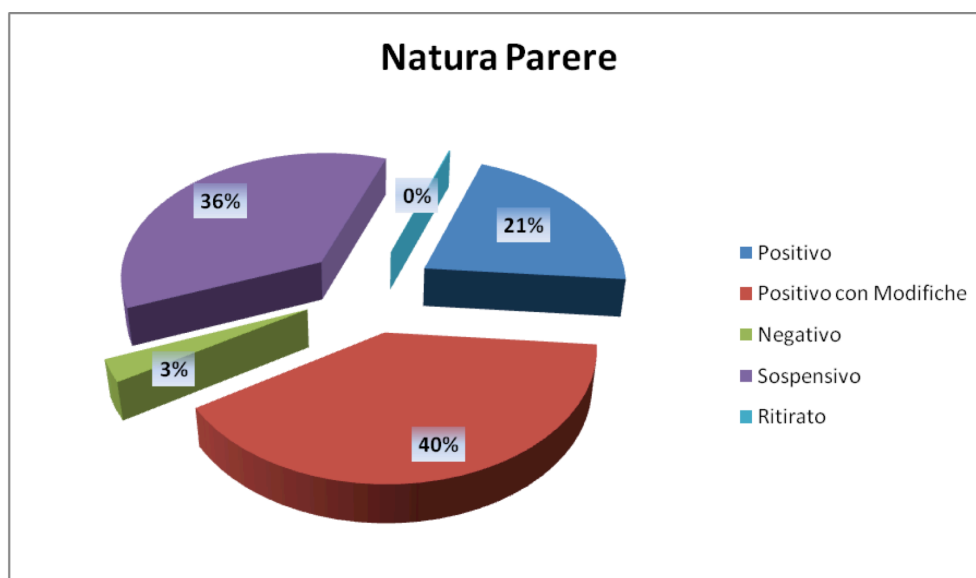


Figura 2 – Natura Parere

La successiva Tabella 2 descrive la tipologia e l'incidenza delle problematiche riscontrate dal Comitato Etico nell'analisi degli studi presentati nelle annualità 2014 e 2015.

Il campione di riferimento è qui più ristretto rispetto a quello totale, in quanto dal totale dei pareri resi sono stati scorporati quelli positivi e quelli ritirati dal Promotore e sono stati presi in considerazione i soli pareri positivi con richiesta di integrazione, sospensivi e negativi, per un totale pari a 584.

Ricorrenza Problematiche Rilevate dal CE		N (%)
Totale		584 (100)
Modifica/Integrazione Consenso Partecipazione Studio	SI	213 (36,47)
	NO	371 (63,53)
Modifica/Integrazione Informativa Partecipazione Studio	SI	330 (56,51)
	NO	254 (43,49)
Modifica/Integrazione Consenso Trattamento Dati	SI	165 (28,25)
	NO	419 (71,75)
Modifica/Integrazione Informativa Trattamento Dati	SI	190 (32,53)
	NO	394 (67,47)
Separare Informative e Consensi (Partecipazione Studio e Trattamento Dati)	SI	44 (7,53)
	NO	540 (92,47)
Manca Consenso Partecipazione Studio	SI	9 (1,54)
	NO	575 (98,46)
Manca Informativa Partecipazione Studio	SI	4 (0,68)
	NO	580 (99,32)
Manca Consenso Trattamento Dati	SI	25 (4,28)
	NO	559 (95,72)
Manca Informativa Trattamento Dati	SI	26 (4,45)
	NO	558 (95,55)
Modifica/Integrazione/Predisposizione Modulistica Sottostudio Genetica	SI	41 (7,02)
	NO	543 (92,98)

Assenza Lettera Medico Curante	SI	24 (4,11)
	NO	560 (95,89)
Modifica/Integrazione Lettera Medico Curante	SI	140 (23,97)
	NO	444 (76,03)
Problematica Metodologica: Protocollo	SI	128 (21,92)
	NO	456 (78,08)
Problematica Metodologica: Sinossi	SI	12 (2,05)
	NO	572 (97,95)
Problematica Metodologica: Razionale	SI	4 (0,68)
	NO	580 (99,32)
Problematica Metodologica: Analisi Statistiche	SI	3 (0,51)
	NO	581 (99,49)
Problematica Metodologica: Disegno Studio	SI	8 (1,37)
	NO	576 (98,63)
Modifica/Integrazione Convenzione Economica	SI	92 (15,75)
	NO	492 (84,25)
Modifica/Integrazione Polizza Assicurativa	SI	63 (10,79)
	NO	521 (89,21)
Errata Qualificazione Studio	SI	24 (4,11)
	NO	560 (95,89)
Modificare Titolo Studio	SI	11 (1,88)
	NO	573 (98,12)

Conflitto di Interessi	SI	38 (6,51)
(Studio Profit presentato come No-Profit)	NO	546 (93,49)
Problematica Titolarità Dati	SI	4 (0,68)
	NO	580 (99,32)
Dubbi sulla Eticità del Protocollo	SI	5 (0,86)
	NO	579 (99,14)
Dubbi sulla Scientificità dello Studio	SI	12 (2,05)
	NO	572 (97,95)
Dubbi sulla Fattibilità Economico /Organizzativa dello Studio	SI	10 (1,71)
	NO	574 (98,29)
Mancanza Parere Comitato Etico Centro Coordinatore	SI	67 (11,47)
	NO	517 (88,53)
Mancanza Dichiarazione Disponibilità U.O. Coinvolte	SI	44 (7,53)
	NO	540 (92,47)
Mancanza Documentazione Autorizzativa: Notifica al Ministero della Salute	SI	4 (0,68)
	NO	580 (99,32)
Mancanza Documentazione Autorizzativa: Autorizzazione/Parere AIFA	SI	7 (1,20)
	NO	577 (98,80)
Mancanza Documentazione Autorizzativa: Parere I.S.S.	SI	9 (1,54)
	NO	575 (98,46)
Altro	SI	29 (4,97)
	NO	555 (95,03)

Tabella 2 - Ricorrenza Problematiche Rilevate dal Comitato Etico (sul solo campione di pareri positivi con modifiche, negativi e sospensivi)

Il primo gruppo di problematiche rilevate è quello che riguarda la modulistica di consenso e l'informativa per la partecipazione allo studio, la modulistica di consenso e l'informativa per il trattamento dei dati personali, la modulistica riguardante l'eventuale sottostudio di genetica.

In 213 casi (36,47%) è stata rilevata la necessità di modificazione/integrazione del modulo di consenso per la partecipazione allo studio; in 330 casi (56,51%) è stata rilevata la necessità di modificazione/integrazione della informativa per la partecipazione allo studio; in 165 casi (28,25%) è emersa la necessità di modificazione/integrazione del modulo di consenso al trattamento dei dati personali; in 190 casi (32,53%) è emersa la necessità di modificazione/integrazione della informativa per il trattamento dei dati personali; in 44 casi (7,53%) è stata rilevata la necessità di procedere alla separazione di consenso e informativa per la partecipazione allo studio da consenso e informativa al trattamento dei dati personali; in 9 casi (1,54%) è stata rilevata la mancanza del modulo di consenso per la partecipazione allo studio; in 4 casi (0,68%) è stata rilevata la mancanza della informativa per la partecipazione allo studio; in 25 casi (4,28%) è stata rilevata la mancanza del modulo di consenso al trattamento dei dati personali; in 26 casi (4,45%) è stata rilevata la mancanza della informativa per il trattamento dei dati personali; in 41 casi (7,02%), infine, è stata segnalata la necessità di procedere alla predisposizione/modificazione/integrazione della modulistica relativa all'eventuale sottostudio di genetica.

Il secondo gruppo di problematiche rilevate è quello riguardante la lettera da consegnare al medico curante del paziente che si sottoponga a sperimentazione clinica.

In 24 casi (4,11%) è stata rilevata la totale mancanza di detto documento, mentre in 140 casi (23,97%) è stata segnalata la necessità di modificare/integrare la lettera.

Il terzo gruppo di problematiche rilevate è quello riguardante la metodologia dello studio presentato.

In tal senso è emerso che in 128 casi (21,92%) tale problema riguardava il protocollo dello studio; in 12 casi (2,05%) la sinossi dello studio; in 4 casi (0,68%) il razionale dello studio; in 3 casi (0,51%) le analisi statistiche; in 8 casi (1,37%), infine, il disegno dello studio.

Proseguendo nell'analisi, si è rilevato come in 92 casi (15,75%) il Comitato Etico abbia segnalato la necessità di modificare/integrare la convenzione economica; in 63 casi (10,79%) di modificare/integrare la polizza assicurativa studio-specifica.

24 sono i casi (4,11%) nei quali è stata rilevata una problematica relativa alla qualificazione dello studio come sperimentale/osservazionale/tissutale/di dispositivo medico; mentre in 11 casi (1,88%) è stata suggerita la modificazione del titolo dello studio.

In 38 casi (6,51%) sono state sollevate perplessità in ordine alla presentazione come no-profit di studi in realtà profit, con conseguenti dubbi in ordine alla sussistenza di un conflitto di interessi nello svolgimento della sperimentazione.

In 4 casi (0,68%) sono state espresse perplessità con riferimento alla titolarità dei dati frutto dello studio.

Un ulteriore gruppo di problematiche attiene ai dubbi riguardanti:

- ✓ L'eticità del protocollo, in 5 casi (0,86%);
- ✓ La scientificità dello studio, in 12 casi (2,05%)
- ✓ La fattibilità economico-organizzativa dello studio, in 10 casi (1,71%)

Il Comitato Etico ha inoltre rilevato la mancanza di documentazione varia: in 67 casi (11,47%) detta mancanza ha avuto riguardo al parere del Comitato Etico del Centro Coordinatore (per gli studi multicentrici); in 44 casi (7,53%) alla dichiarazione di disponibilità delle Unità Operative coinvolte nella ricerca; in 4 casi (0,68%) alla notifica al Ministero della Salute; in 7 casi (1,20%) al parere/autorizzazione dell'AIFA; in 9 casi (1,54%) al parere dell'Istituto Superiore di Sanità.

Infine, è stata rilevata la presenza di 29 casi (4,97%) nei quali le mancanze o le criticità rilevate non attengono a nessuna delle categorie sopra citate (fra queste rientrano, ad esempio, la mancanza del parere di un esperto della disciplina medica di riferimento, la mancanza di documentazione relativa al dispositivo medico oggetto di sperimentazione, le perplessità in ordine all'autonomia nella gestione e pubblicazione dei risultati dello studio, etc.).

Con un grado di ulteriore approfondimento, partendo dai dati generali di cui alla Tabella 2 appena analizzata, si è poi provveduto a individuare quali sono le problematiche che hanno maggiore incidenza nei progetti valutati con parere positivo con richiesta di integrazioni, con parere negativo e, infine, con parere sospensivo.

L'incidenza statistica delle problematiche relative al primo gruppo di pareri è esemplificata nella Tabella 3 qui di seguito inserita.

Ricorrenza Problematiche Rilevate dal CE		N (%)
(Pareri Positivi con Modifiche)		294 (100)
Modifica/Integrazione Consenso Partecipazione Studio	SI	131 (44,56)
	NO	163 (55,44)
Modifica/Integrazione Informativa Partecipazione Studio	SI	180 (61,22)
	NO	114 (38,78)
Modifica/Integrazione Consenso Trattamento Dati	SI	92 (31,29)
	NO	202 (68,71)
Modifica/Integrazione Informativa Trattamento Dati	SI	103 (35,03)
	NO	191 (64,97)
Separare Informative e Consensi (Partecipazione Studio e Trattamento Dati)	SI	16 (5,44)
	NO	278 (94,56)
Manca Consenso Partecipazione Studio	SI	3 (1,02)
	NO	291 (98,98)

Manca Informativa Partecipazione Studio	SI	0 (0,00)
	NO	294 (100,00)
Manca Consenso Trattamento Dati	SI	7 (2,38)
	NO	287 (97,62)
Manca Informativa Trattamento Dati	SI	5 (1,70)
	NO	289 (98,30)
Modifica/Integrazione/Predisposizione Modulistica Sottostudio Genetica	SI	22 (7,48)
	NO	272 (92,52)
Assenza Lettera Medico Curante	SI	12 (4,08)
	NO	282 (95,92)
Modifica/Integrazione Lettera Medico Curante	SI	64 (21,77)
	NO	230 (78,23)
Problematica Metodologica: Protocollo	SI	28 (9,52)
	NO	266 (90,48)
Problematica Metodologica: Sinossi	SI	3 (1,02)
	NO	291 (98,98)
Problematica Metodologica: Razionale	SI	0 (0,00)
	NO	294 (100,00)
Problematica Metodologica: Analisi Statistiche	SI	2 (0,68)
	NO	292 (99,32)
Problematica Metodologica: Disegno Studio	SI	1 (0,34)
	NO	293 (99,66)
Modifica/Integrazione Convenzione Economica	SI	25 (8,50)
	NO	269 (91,50)

Modifica/Integrazione	SI	14 (4,76)
Polizza Assicurativa	NO	280 (95,24)
Errata Qualificazione Studio	SI	0 (0,00)
	NO	294 (100,00)
Modificare Titolo Studio	SI	3 (1,02)
	NO	291 (98,98)
Conflitto di Interessi	SI	0 (0,00)
(Studio Profit presentato come No-Profit)	NO	294 (100,00)
	SI	0 (0,00)
Problematica Titolarità Dati	NO	294 (100,00)
	SI	0 (0,00)
Dubbi sulla Eticità del Protocollo	NO	294 (100,00)
	SI	0 (0,00)
Dubbi sulla Scientificità dello Studio	NO	294 (100,00)
	SI	0 (0,00)
Dubbi sulla Fattibilità Economico/Organizzativa dello Studio	NO	294 (100,00)
	SI	3 (1,02)
Mancanza Parere Comitato Etico Centro Coordinatore	NO	291 (98,98)
	SI	16 (5,44)
Mancanza Dichiarazione Disponibilità U.O. Coinvolte	NO	278 (94,56)
	SI	0 (0,00)
Mancanza Documentazione Autorizzativa: Notifica al Ministero della Salute	NO	294 (100,00)

Mancanza Documentazione Autorizzativa:	SI	0 (0,00)
Autorizzazione/Parere AIFA	NO	294 (100,00)
Mancanza Documentazione Autorizzativa:	SI	0 (0,00)
Parere I.S.S.	NO	294 (100,00)
Altro	SI	2 (0,68)
	NO	292 (99,32)

Tabella 3 - Ricorrenza Problematiche Rilevate dal Comitato Etico nei Pareri Positivi con Modifiche

Su un totale di 294 pareri positivi con richiesta di integrazioni - emessi dal Comitato Etico Indipendente presso il quale è stata svolta la presente ricerca - per 131 (44,56%) è stata richiesta una modifica/integrazione del modulo di consenso per la partecipazione allo studio; per 180 (61,22%) è stata indicata come necessaria una modifica/integrazione dell'informativa per la partecipazione allo studio; per 92 (31,29%) una modifica/integrazione del modulo di consenso al trattamento dei dati personali; per 103 (35,03%) una modifica/integrazione della informativa per il trattamento dei dati personali; per 16 (5,44%) è stato richiesto di separare consenso e informativa per la partecipazione allo studio da consenso e informativa al trattamento dei dati personali; per 3 (1,02%) è stata rilevata la totale assenza del modulo di consenso per la partecipazione allo studio; per 7 (2,38%) è stata, invece, segnalata la mancanza del modulo di consenso per il trattamento dei dati personali; per 5 (1,70%) è stata segnalata la necessità di predisporre adeguata informativa per il trattamento dei dati personali; per 22 (7,48%), infine, è stato indicato di predisporre/modificare/integrare la modulistica relativa all'eventuale sottostudio di genetica.

In 12 casi (4,08%) il Comitato Etico ha rilevato la necessità di predisporre - in quanto mancante - la lettera indirizzata al medico curante del paziente che si sottopone a ricerca clinica; in 64 (21,77%), invece, sono state suggerite modifiche/integrazione alla suddetta lettera.

Per quanto attiene alle criticità riscontrate sotto il profilo metodologico, in 28 casi (9,52%) è stata rilevata una problematica inerente al protocollo dello studio; in 3 casi (1,02%) alla sinossi dello studio; in 2 casi (0,68%) alle analisi statistiche; in 1 solo caso (0,34%), infine, al disegno dello studio.

L'analisi prosegue osservando che, in 25 casi (8,50%) il Comitato Etico ha segnalato la necessità di modificare/integrare la convenzione economica; in 14 (4,76%), invece, la polizza assicurativa studio-specifica.

3 (1,02%) sono, poi, i casi nei quali è stata indicata l'opportunità di modificare il titolo dello studio.

Il Comitato Etico ha poi rilevato la necessità di integrare la modulistica relativa alla presentazione del progetto di ricerca sotto il profilo documentale: in 3 casi (1,02%) è stata segnalata la necessità di produrre il parere del Comitato Etico del Centro Coordinatore (con riferimento agli studi multicentrici); in 16 casi (5,44%), invece, la dichiarazione di disponibilità delle Unità Operative coinvolte nella sperimentazione.

Vi sono, infine, 2 casi (0,68%) nei quali la problematica rilevata non rientra in nessuna delle sopra citate categorie.

Per quanto riguarda, poi, i 21 casi (riportati nella successiva Tabella 4) per i quali il Comitato Etico ha emesso parere negativo, le principali criticità che sono emerse riguardano:

- ✓ Metodologia del protocollo di studio, in 7 casi (33,33%);
- ✓ Presentazione di uno studio profit come no-profit (conflitto di interessi), in 7 casi (33,33%);
- ✓ Mancanza di scientificità dello studio, in 6 casi (28,57%);
- ✓ Fattibilità economico/organizzativa dello studio, in 2 casi (9,52%);
- ✓ Eticità del protocollo, in 1 caso (4,76%).

I 3 casi (14,29%) riportati nella categoria “Altro”, infine, hanno avuto riguardo alla presenza di rischi per la salute del paziente e alla incompetenza del Comitato Etico.

Ricorrenza Problematiche Rilevate dal CE (Pareri Negativi)		N (%)
		21 (100)
Modifica/Integrazione Consenso Partecipazione Studio	SI	1 (4,76)
	NO	20 (95,24)
Modifica/Integrazione Informativa Partecipazione Studio	SI	2 (9,52)
	NO	19 (90,48)
Modifica/Integrazione Consenso Trattamento Dati	SI	1 (4,76)
	NO	20 (95,24)
Modifica/Integrazione Informativa Trattamento Dati	SI	0 (0,00)
	NO	21 (100,00)

Separare Informative e Consensi	SI	0 (0,00)
(Partecipazione Studio e Trattamento Dati)	NO	21 (100,00)
Manca Consenso Partecipazione Studio	SI	2 (9,52)
	NO	19 (90,48)
Manca Informativa Partecipazione Studio	SI	0 (0,00)
	NO	21 (100,00)
Manca Consenso Trattamento Dati	SI	1 (4,76)
	NO	20 (95,24)
Manca Informativa Trattamento Dati	SI	3 (14,29)
	NO	18 (85,71)
Modifica/Integrazione/Predisposizione	SI	0 (0,00)
Modulistica Sottostudio Genetica	NO	21 (100,00)
Assenza Lettera Medico Curante	SI	2 (9,52)
	NO	19 (90,48)
Modifica/Integrazione Lettera Medico	SI	1 (4,76)
Curante	NO	20 (95,24)
Problematica Metodologica:	SI	7 (33,33)
Protocollo	NO	14 (66,67)
Problematica Metodologica:	SI	0 (0,00)
Sinossi	NO	21 (100,00)
Problematica Metodologica:	SI	0 (0,00)
Razionale	NO	21 (100,00)

Problematica Metodologica:	SI	0 (0,00)
Analisi Statistiche	NO	21 (100,00)
Problematica Metodologica:	SI	0 (0,00)
Disegno Studio	NO	21 (100,00)
Modifica/Integrazione	SI	0 (0,00)
Convenzione Economica	NO	21 (100,00)
Modifica/Integrazione	SI	1 (4,76)
Polizza Assicurativa	NO	20 (95,24)
Errata Qualificazione Studio	SI	2 (9,52)
	NO	19 (90,48)
Modificare Titolo Studio	SI	1 (4,76)
	NO	20 (95,24)
Conflitto di Interessi		
(Studio Profit presentato come	SI	7 (33,33)
No-Profit)	NO	14 (66,67)
Problematica Titolarità Dati	SI	1 (4,76)
	NO	20 (95,24)
Dubbi sulla Eticità del Protocollo	SI	1 (4,76)
	NO	20 (95,24)
Dubbi sulla Scientificità dello Studio	SI	6 (28,57)
	NO	15 (71,43)
Dubbi sulla Fattibilità	SI	2 (9,52)
Economico/Organizzativa dello Studio	NO	19 (90,48)
Mancanza Parere Comitato Etico Centro	SI	0 (0,00)
Coordinatore	NO	21 (100,00)

Mancanza Dichiarazione Disponibilità	SI	0 (0,00)
U.O. Coinvolte	NO	21 (100,00)
Mancanza Documentazione Autorizzativa:	SI	0 (0,00)
Notifica al Ministero della Salute	NO	21 (100,00)
Mancanza Documentazione Autorizzativa:	SI	1 (4,76)
Autorizzazione/Parere AIFA	NO	20 (95,24)
Mancanza Documentazione Autorizzativa:	SI	0 (0,00)
Parere I.S.S.	NO	21 (100,00)
Altro	SI	3 (14,29)
	NO	18 (85,71)

Tabella 4 - Ricorrenza Problematiche Rilevate dal Comitato Etico nei Pareri Negativi

Da ultimo, nella Tabella 5 - di seguito riportata - è stata evidenziata la ricorrenza statistica delle criticità riscontrate con riferimento ai 269 pareri sospensivi resi dal Comitato Etico Indipendente nel corso delle annualità 2014 e 2015.

Ricorrenza Problematiche Rilevate dal CE		N (%)
(Pareri Sospensivi)		269 (100)
<hr/>		
Modifica/Integrazione Consenso	SI	81 (30,11)
Partecipazione Studio	NO	188 (69,89)

Modifica/Integrazione Informativa Partecipazione Studio	SI	148 (55,02)
	NO	121 (44,98)
Modifica/Integrazione Consenso Trattamento Dati	SI	72 (26,77)
	NO	197 (73,23)
Modifica/Integrazione Informativa Trattamento Dati	SI	87 (32,34)
	NO	182 (67,66)
Separare Informative e Consensi (Partecipazione Studio e Trattamento Dati)	SI	28 (10,41)
	NO	241 (89,59)
Manca Consenso Partecipazione Studio	SI	4 (1,49)
	NO	265 (98,51)
Manca Informativa Partecipazione Studio	SI	4 (1,49)
	NO	265 (98,51)
Manca Consenso Trattamento Dati	SI	17 (6,32)
	NO	252 (93,68)
Manca Informativa Trattamento Dati	SI	18 (6,69)
	NO	251 (93,31)
Modifica/Integrazione/Predisposizione Modulistica Sottostudio Genetica	SI	19 (7,06)
	NO	250 (92,94)
Assenza Lettera Medico Curante	SI	10 (3,72)
	NO	259 (96,28)
Modifica/Integrazione Lettera Medico Curante	SI	75 (27,88)
	NO	194 (72,12)

Problematica Metodologica:	SI	93 (43,57)
Protocollo	NO	176 (65,43)
Problematica Metodologica:	SI	9 (3,35)
Sinossi	NO	260 (96,65)
Problematica Metodologica:	SI	4 (1,49)
Razionale	NO	265 (98,51)
Problematica Metodologica:	SI	1 (0,37)
Analisi Statistiche	NO	268 (99,63)
Problematica Metodologica:	SI	7 (2,60)
Disegno Studio	NO	262 (97,40)
Modifica/Integrazione	SI	67 (24,91)
Convenzione Economica	NO	202 (75,09)
Modifica/Integrazione	SI	48 (17,84)
Polizza Assicurativa	NO	221 (82,16)
Errata Qualificazione Studio	SI	22 (8,18)
	NO	247 (91,82)
Modificare Titolo Studio	SI	7 (2,60)
	NO	262 (97,40)
Conflitto di Interessi		
(Studio Profit presentato come	SI	31 (11,52)
No-Profit)	NO	238 (88,48)
Problematica Titolarità Dati	SI	3 (1,12)
	NO	266 (98,88)
Dubbi sulla Eticità del Protocollo	SI	4 (1,49)
	NO	265 (98,51)

Dubbi sulla Scientificità dello Studio	SI	6 (2,23)
	NO	263 (97,77)
Dubbi sulla Fattibilità Economico/Organizzativa dello Studio	SI	8 (2,97)
	NO	261 (97,03)
Mancanza Parere Comitato Etico Centro Coordinatore	SI	64 (23,79)
	NO	205 (76,21)
Mancanza Dichiarazione Disponibilità U.O. Coinvolte	SI	28 (10,41)
	NO	241 (89,59)
Mancanza Documentazione Autorizzativa: Notifica al Ministero della Salute	SI	4 (1,49)
	NO	265 (98,51)
Mancanza Documentazione Autorizzativa: Autorizzazione/Parere AIFA	SI	6 (2,23)
	NO	263 (97,77)
Mancanza Documentazione Autorizzativa: Parere I.S.S.	SI	9 (3,35)
	NO	260 (96,65)
Altro	SI	24 (8,92)
	NO	245 (91,08)

Tabella 5 - Ricorrenza Problematiche Rilevate dal Comitato Etico nei Pareri Sospensivi

Dal primo insieme di problematiche – riguardante, come si è visto, la modulistica di consenso e l’informativa per la partecipazione allo studio, la modulistica di consenso e l’informativa per il trattamento dei dati personali, la modulistica riguardante l’eventuale sottostudio di genetica – emergono i seguenti dati: in 81 casi (30,11%) è stata

rilevata la necessità di modificazione/integrazione del modulo di consenso per la partecipazione allo studio; in 148 casi (55,02%) è stata rilevata la necessità di modificazione/integrazione della informativa per la partecipazione allo studio; in 72 casi (26,77%) è emersa la necessità di modificazione/integrazione del modulo di consenso al trattamento dei dati personali; in 87 casi (32,34%) è emersa la necessità di modificazione/integrazione della informativa per il trattamento dei dati personali; in 28 casi (10,41%) è stata rilevata la necessità di procedere alla separazione di consenso e informativa per la partecipazione allo studio da consenso e informativa al trattamento dei dati personali; in 4 casi (1,49%) è stata rilevata la mancanza del modulo di consenso per la partecipazione allo studio; in 4 casi (1,49%) è stata rilevata la mancanza della informativa per la partecipazione allo studio; in 17 casi (6,32%) è stata rilevata la mancanza del modulo di consenso al trattamento dei dati personali; in 18 casi (6,69%) è stata rilevata la mancanza della informativa per il trattamento dei dati personali; in 19 casi (7,06%), infine, è stata segnalata la necessità di procedere alla predisposizione/modificazione/integrazione della modulistica relativa all'eventuale sottostudio di genetica.

Il secondo gruppo di criticità riscontrate è quello riguardante la lettera da consegnare al medico curante del paziente che si sottoponga a sperimentazione clinica.

In 10 casi (3,72%) è stata rilevata la totale mancanza di detto documento, mentre in 75 casi (27,88%) è stata segnalata la necessità di modificare/integrare la lettera.

Per quanto riguarda, poi, le problematiche di carattere metodologico, è emerso che in 93 casi (34,57%) esse attengono al protocollo dello studio; in 9 casi (3,35%) alla sinossi dello studio; in 4 casi (1,49%)

al razionale dello studio; in 1 caso (0,37%) alle analisi statistiche; in 7 casi (2,60%), infine, il disegno dello studio.

Proseguendo nell'analisi, si è rilevato come in 67 casi (24,91%) il Comitato Etico ha segnalato la necessità di modificare/integrare la convenzione economica; in 48 casi (17,84%) di modificare/integrare la polizza assicurativa studio-specifica.

22 sono i casi (8,18%) nei quali è stata rilevata una problematica relativa alla qualificazione dello studio come sperimentale/osservazionale/tissutale/di dispositivo medico; mentre in 7 casi (2,60%) è stata suggerita la modificazione del titolo dello studio.

In 31 casi (11,52%) sono state sollevate perplessità in ordine alla presentazione come no-profit di studi in realtà profit, con conseguenti dubbi in ordine alla sussistenza di un conflitto di interessi nello svolgimento della sperimentazione.

In 3 casi (1,12%) sono state espresse perplessità con riferimento alla titolarità dei dati frutto dello studio.

Un ulteriore gruppo di problematiche attiene ai dubbi riguardanti:

- ✓ L'eticità del protocollo, in 4 casi (1,49%);
- ✓ La scientificità dello studio, in 6 casi (2,23%)
- ✓ La fattibilità economico-organizzativa dello studio, in 8 casi (2,97%)

Il Comitato Etico ha inoltre rilevato la mancanza di documentazione varia: in 64 casi (23,79%) detta mancanza ha avuto riguardo al parere del Comitato Etico del Centro Coordinatore (per gli studi multicentrici); in 28 casi (10,41%) alla dichiarazione di disponibilità delle Unità Operative coinvolte nella ricerca; in 4 casi (1,49%) alla

notifica al Ministero della Salute; in 6 casi (2,23%) al parere/autorizzazione dell'AIFA; in 9 casi (3,35%) al parere dell'Istituto Superiore di Sanità.

Infine, è stata rilevata la presenza di 24 casi (8,92%) nei quali le mancanze o le criticità rilevate non attengono a nessuna delle categorie sopra citate (fra queste rientrano, ad esempio - come già si è detto - la mancanza del parere di un esperto della disciplina medica di riferimento, la mancanza di documentazione relativa al dispositivo medico oggetto di sperimentazione, le perplessità in ordine all'autonomia nella gestione e pubblicazione dei risultati dello studio, etc.).

4. L'ESPERIENZA DEGLI ALTRI COMITATI ETICI DI BOLOGNA: IL COMITATO ETICO INTERAZIENDALE BOLOGNA-IMOLA E IL COMITATO ETICO DELL'ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI – ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Al fine di dare una visione d'insieme della tematica oggetto della presente ricerca, si è poi ritenuto di riportare i dati degli altri due Comitati Etici del territorio bolognese - il Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola e il Comitato Etico dell'Istituto Ortopedico I.R.C.C.S. Rizzoli - con riferimento alle medesime annualità 2014 e 2015.

Per la consultazione di detti dati si rimanda all'Appendice 1 al presente lavoro di ricerca.

CAPITOLO 3

LE PRINCIPALI CRITICITA' CONNESSE ALLA RICERCA MEDICA SOTTO IL PROFILO GIURIDICO: ALCUNI SUGGERIMENTI OPERATIVI

1. LE CRITICITA' EMERSE DALL'ANALISI DEI PARERI RESI DAL COMITATO ETICO INDIPENDENTE DEL POLICLINICO UNIVERSITARIO SANT'ORSOLA – MALPIGHI DI BOLOGNA IN ORDINE DI RILEVANZA

L'analisi condotta sui 739 pareri resi dal Comitato Etico Indipendente avente sede presso il Policlinico Universitario Sant'Orsola – Malpighi di Bologna nelle annualità 2014 e 2015 ha permesso di individuare quali sono le problematiche rilevate con maggiore frequenza in sede di valutazione dei progetti di ricerca.

Come detto, il campione di riferimento è rappresentato dai pareri positivi con richiesta di integrazioni, dai pareri negativi e dai pareri sospensivi (per un totale di 584) mentre sono stati espunti dall'analisi statistica i pareri positivi, dal momento che gli stessi non presentano, di tutta evidenza, alcuna criticità.

L'analisi del suddetto campione di riferimento ha permesso di individuare quali siano le problematiche che ricorrono con maggiore frequenza dal punto di vista giuridico.

Trattasi delle fattispecie che seguono, indicate in ordine di rilevanza:

- La necessità di procedere a una modifica o integrazione della informativa al paziente per la partecipazione allo studio è stata rilevata in 330 casi (56,51%), di cui:
 - ✓ 180 riferiti a pareri positivi con richiesta di integrazioni;
 - ✓ 2 riferiti a pareri negativi;
 - ✓ 148 riferiti a pareri sospensivi;
- La necessità di procedere a una modifica o integrazione del modulo di consenso per la partecipazione allo studio è stata rilevata in 213 casi (36,47%), di cui:
 - ✓ 131 riferiti a pareri positivi con richiesta di integrazioni;
 - ✓ 1 riferito a pareri negativi;
 - ✓ 81 riferiti a pareri sospensivi;
- La necessità di procedere a una modifica o integrazione della informativa al paziente che prenda parte alla ricerca per il trattamento dei suoi dati personali è stata rilevata in 190 casi (32,53%), di cui:
 - ✓ 103 riferiti a pareri positivi con richiesta di integrazioni;
 - ✓ 87 riferiti a pareri sospensivi;

- La necessità di procedere a una modifica o integrazione del modulo di consenso per il trattamento dei dati dei soggetti partecipanti alla ricerca è stata rilevata in 165 casi (28,25%), di cui:
 - ✓ 92 riferiti a pareri positivi con richiesta di integrazioni;
 - ✓ 1 riferito a pareri negativi;
 - ✓ 72 riferiti a pareri sospensivi;
- La necessità di procedere a una modifica o integrazione della lettera rivolta al medico curante è stata rilevata in 140 casi (23,97%), di cui:
 - ✓ 64 riferiti a pareri positivi con richiesta di integrazioni;
 - ✓ 1 riferito a pareri negativi;
 - ✓ 75 riferiti a pareri sospensivi;
- La necessità di rivedere, sotto il profilo metodologico, il protocollo dello studio è stata rilevata in 128 casi (21,92%), di cui:
 - ✓ 28 riferiti a pareri positivi con richiesta di integrazioni;
 - ✓ 7 riferiti a pareri negativi;
 - ✓ 93 riferiti a pareri sospensivi;
- Una modifica o integrazione alla convenzione economica è stata indicata come necessaria in 92 casi (15,75%), di cui:
 - ✓ 25 riferiti a pareri positivi con richiesta di integrazioni;
 - ✓ 67 riferiti a pareri sospensivi;

- La necessità di procedere alla modifica o integrazione della polizza assicurativa studio-specifica è stata rilevata in 63 casi (10,79%), di cui:
 - ✓ 14 riferiti a pareri positivi con richiesta di integrazioni;
 - ✓ 1 riferito a pareri negativi;
 - ✓ 48 riferiti a pareri sospensivi;

Le criticità appena indicate trovano, peraltro, sostanziale riscontro nell'ambito delle attività di monitoraggio condotte dal Comitato Etico Interaziendale Bologna – Imola (ASL) e dal Comitato Etico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli – I.R.C.C.S., i risultati delle quali – come si è detto – sono riportati in Appendice al presente lavoro di ricerca (alla quale si rimanda per ogni confronto e valutazione sul punto).

2 L'INFORMATIVA AL PAZIENTE E IL MODULO DI CONSENSO PER LA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO

Gli strumenti attraverso i quali si procede a informare il paziente e a raccogliere il consenso di questi alla partecipazione allo studio sono una parte essenziale dello studio stesso, la cui carenza o non completezza possono inficiarne l'eticità (e, pertanto, rappresentare motivo per l'adozione da parte del Comitato Etico di un parere positivo con richiesta di integrazioni o, nei casi più gravi, di un parere sospensivo).

L'obiettivo del presente lavoro è, pertanto, quello di fornire alcune indicazioni allo sperimentatore per la corretta redazione dei suddetti documenti, a partire da una loro, seppur breve, contestualizzazione normativa.

La autodeterminazione nella sottoposizione a trattamenti sanitari e terapie rappresenta un vero e proprio diritto della persona e trova, in quanto tale, il proprio fondamento nella Carta Costituzionale e, in particolare, negli artt. 2, 13 e 32 della stessa, tanto che la Suprema Corte ne ha preteso la manifestazione attraverso il c.d. “consenso informato”.

Mentre, infatti, l’art. 2 della Costituzione tutela e promuove i diritti fondamentali della persona, l’art. 13 sancisce la inviolabilità della libertà personale e il successivo art. 32, comma 2, afferma che “(...) *nessuno può essere obbligato a un trattamento sanitario se non per disposizione di legge (...)*”, confermando dunque la natura del consenso informato quale espressione di una consapevole adesione del paziente alle terapie e procedure proposte dal sanitario.¹⁷

Anche nella legge si trovano, poi, puntuali richiami alla necessità di ottenere il consenso del paziente prima che questi sia sottoposto a qualsivoglia trattamento clinico (fatta eccezione, ovviamente, per i trattamenti sanitari obbligatori). Fra le altre si ricordano:

- L. n. 232/1978, istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale;
- L. n. 40/2004, in materia di procreazione medicalmente assistita;
- L. n. 219/2005, in materia di attività trasfusionale.

Anche nel Codice di Deontologia Medica – sia nella sua ultima versione del Maggio 2014 sia nelle versioni precedenti, a partire dal

¹⁷ Detta ricostruzione è contenuta in una importantissima sentenza della Corte Costituzionale, n. 438/2008, disponibile al link:

<http://www.cortecostituzionale.it/actionSchedaPronuncia.do?anno=2008&numero=438>

1998 – viene riconosciuto un ruolo fondamentale al consenso informato.

All’art. 48, rubricato “Sperimentazione Umana”, si legge infatti:

“(...) la sperimentazione sull’uomo è subordinata al consenso informato scritto del soggetto reclutato e alla contestuale e idonea informazione del medico curante indicato dallo stesso.

Il medico informa il soggetto reclutato in merito agli scopi, ai metodi, ai benefici prevedibili e ai rischi (...)”.

Passando, poi, all’ambito internazionale occorre richiamare, fra le altre:

- La Convenzione sui Diritti dell’Uomo e sulla Biomedicina (meglio nota come Convenzione di Oviedo) del 1997;
- La Carta dei Diritti Fondamentali dell’Unione Europea, sottoscritta a Nizza nel 2000

(delle quali si è già ampiamente parlato nel Capitolo 1 della presente tesi).

2.1. IL FOGLIO INFORMATIVO

Prima di poter acquisire un valido consenso dal paziente, è opportuno che lo stesso riceva una adeguata e idonea informazione con riguardo alla procedura medica che gli viene proposta.

Lo scopo di detto documento, infatti, è quello di consentire al paziente di conoscere, in maniera corretta e dettagliata, gli elementi essenziali dello studio cui gli si propone di partecipare, affinché possa decidere in maniera coerente e consapevole se prendervi parte oppure no.

Il foglio informativo per il paziente, pertanto, deve essere corretto ed efficace sia sotto il profilo della forma sia sotto il profilo della sostanza.

Dal punto di vista formale il foglio informativo deve essere:

- **Chiaro e comprensibile** → è necessario che l'informazione venga veicolata al paziente evitando il più possibile tecnicismi, acronimi, parole straniere o di difficile intelligibilità;
- **Breve** → le informazioni fornite al paziente devono essere soltanto quelle realmente necessarie per la comprensione della tipologia di sperimentazione e delle sue caratteristiche e pertanto, sotto questo profilo, il foglio informativo deve essere caratterizzato da paragrafi brevi, concisi, non ridondanti;
- **Veritiero e completo** → lo studio deve essere presentato al paziente in maniera franca e non accattivante, mettendo in luce in maniera trasparente quali sono i benefici attesi e, di converso, i possibili rischi ed effetti collaterali, fornendo riscontro delle evidenze scientifiche esistenti in materia (prestando attenzione, altresì, al continuo aggiornamento delle stesse);
- **Adeguate** → l'informazione fornita dal sanitario deve essere calibrata sulle effettive capacità del paziente, tenendo conto della sua condizione, del suo stato psicologico e culturale, delle sue capacità di comprensione (con particolare riguardo ad anziani, minori, persone incapaci, etc.);
- **Corretto** → il linguaggio utilizzato nella redazione del foglio informativo deve essere, oltre che comprensibile, corretto sotto

il profilo formale, con la dovuta attenzione all'ipotesi di traduzione dello stesso da una lingua straniera (al fine di evitare che, ad esempio, una traduzione troppo letterale infici il messaggio che si intende veicolare).

Dal punto di vista sostanziale, occorre effettuare la seguente distinzione:

- Per quanto riguarda le sperimentazioni di farmaci/dispositivi medici, il foglio informativo deve contenere le seguenti informazioni:

a) **Informazioni specifiche sullo studio**: detta sezione deve contenere le informazioni concernenti i motivi dello studio, la sua rilevanza, gli obiettivi, i rischi e i benefici connessi allo stesso, la procedura dello studio, la sua durata (anche in termini di follow – up); l'indicazione del promotore dello studio, dello sperimentatore, del personale dedicato e dei contatti cui rivolgersi in caso di necessità; deve, infine, essere indicato che il Comitato Etico di riferimento ha fornito parere positivo all'esecuzione dello studio stesso;

b) **Informazioni di carattere generale**: dette informazioni sono finalizzate a tutelare il paziente sotto il profilo dei diritti che gli spettano, del benessere e della sicurezza.

In primo luogo occorre indicare al paziente che questi è titolare di un diritto alla privacy oltre alle misure adottate per assicurare la protezione dei suoi

dati personali, in accordo con la normativa vigente in materia.

Il paziente deve, poi, essere reso edotto della circostanza secondo cui la mancata partecipazione al protocollo sperimentale non inficia la possibilità di ricevere assistenza sanitaria secondo i protocolli tradizionali;

Deve poi essere indicata la possibilità, per il paziente, di ritirarsi in qualunque momento dallo studio, senza necessità di fornire giustificazione alcuna per tale scelta; in tale caso, lo sperimentatore deve altresì indicare al paziente quali potrebbero essere le procedure clinico-terapeutiche preferibili e più appropriate per il suo caso.

Infine, occorre informare il paziente della possibilità di chiedere il risarcimento dei danni, eventualmente derivatigli dalla partecipazione allo studio, fornendo istruzioni con riferimento alla copertura assicurativa studio-specifica (come prevista dal già citato D.M. del 14 Settembre 2009, *“Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali”*) nonché l’indicazione del soggetto da contattare qualora si ritenga di avere subito un danno.¹⁸

¹⁸ Il documento di riferimento per l’identificazione delle informazioni, generali e specifiche, che devono essere elencate nel foglio informativo è

Da ultimo occorre sottolineare che, qualora sia prevista l'esecuzione di sottostudi di genetica, le informazioni a esso relative devono essere fornite in maniera separata rispetto all'informativa principale;

- Per quanto riguarda, poi, gli studi di carattere osservazionale, il foglio informativo deve contenere dare evidenza della circostanza che la partecipazione a detta tipologia di studi non comporta alcuna variazione del tradizionale percorso clinico (e, dunque, nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio).¹⁹

2.2. IL MODULO DI CONSENSO INFORMATO

Una volta fornita una adeguata informazione al paziente – secondo le modalità individuate al punto precedente – occorre procedere all'acquisizione del consenso da parte del paziente stesso.

rappresentato dal Decreto del Ministero della Salute del 21 Dicembre 2007, rubricato “ Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico”, disponibile al seguente link: http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2008-03-03&atto.codiceRedazionale=08A01360&elenco30giorni=false

¹⁹ Per un dettagliato elenco delle informazioni che devono essere fornite alla persona si richiamano le Linee Guida di Buona Pratica Clinica, di cui all'Allegato 1 al Decreto del Ministero della Sanità del 15 Luglio 1997 nonché le Linee Guida del *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*.

Detto consenso deve essere acquisito su foglio separato rispetto a quello contenente l'informativa e deve contenere le seguenti indicazioni:

- Titolo della sperimentazione, indicazione del promotore dello studio e dell'eventuale sponsor (in caso di studio profit), oltre che dello sperimentare;
- Richiamo al foglio informativo, finalizzato a ottenere una dichiarazione di avvenuta comprensione da parte del paziente degli elementi in esso contenuti;
- Dichiarazione, da parte del paziente, di voler partecipare al protocollo sperimentale, nella consapevolezza che la manifestazione di consenso è espressa liberamente e può essere revocata – altrettanto liberamente – in qualsiasi momento, senza che da ciò derivino alcuno svantaggio o pregiudizio;
- Indicazione della volontà di rendere edotto il proprio medico di medicina generale della partecipazione allo studio;
- Un campo dedicato alla dichiarazione del c.d. “testimone imparziale”: trattasi di un soggetto chiamato a intervenire laddove il paziente (o, in caso di incapacità di questi, il suo legale rappresentante) non sia in grado di leggere il testo dell'informativa e il modulo di consenso e abbia, pertanto, necessità di essere assistito da un soggetto imparziale e indipendente il quale deve presenziare all'atto dell'ottenimento del consenso e sottoscrivere il relativo modulo;

- Un campo dedicato alla sottoscrizione del professionista sanitario coinvolto nella sperimentazione e chiamato a raccogliere il consenso del paziente.

2.3. UN CASO PARTICOLARE: LA PARTECIPAZIONE AL PROTOCOLLO SPERIMENTALE DA PARTE DI MINORI E PERSONE INCAPACI

Con riferimento ai protocolli sperimentali che prevedano l'arruolamento di soggetti minori di età, occorre redigere un foglio informativo per i genitori o per il rappresentante legale del minore e, per quanto riguarda i c.d. "grandi minori" (ossia per i minori di età indicativamente compresa tra i 14 e i 18 anni), un ulteriore foglio informativo, che sia adeguato alle loro capacità di comprensione.

Nel caso di minori di età inferiore (indicativamente) agli anni 14, invece, qualora gli stessi siano ritenuti in possesso di una sufficiente capacità di discernimento, occorre indagare altresì circa la loro volontà di aderire o non aderire allo studio, attraverso una informazione offerta loro in forma orale e di contenuto adeguato all'età del soggetto e al suo grado di comprensione.

Per quanto riguarda, poi, il modulo di consenso, lo stesso deve essere sottoscritto da entrambi i genitori oppure dal legale rappresentante.

Con riferimento ai soggetti che siano incapaci di prestare validamente il proprio consenso, è importante ricordare – come già detto nel Capitolo 1 del presente lavoro – che gli stessi possono essere arruolati come partecipanti a una sperimentazione soltanto laddove ricorrano le

seguenti circostanze:

- ✓ sia ragionevole attendersi che i risultati della ricerca siano tali da comportare un reale e diretto beneficio per la salute del soggetto;
- ✓ non sia possibile ottenere analoghi risultati effettuando la sperimentazione su soggetti dotati della capacità di intendere e di volere.

Qualora il soggetto incapace sia dotato di una seppur minima capacità di comprensione, occorre predisporre un foglio informativo adeguato alle sue possibilità e, in ogni caso, un foglio informativo per il rappresentante legale (tutore/curatore/amministratore di sostegno).

Il modulo di consenso – ai sensi di quanto disposto dall’art. 5 del D.Lgs. n. 211/2003 – deve essere sottoscritto dal rappresentante legale dell’incapace.

3. L’INFORMATIVA AL PAZIENTE E IL MODULO DI CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI

La modulistica in materia di trattamento dei dati personali del paziente che si sottopone a protocollo sperimentale va tenuta distinta da quella riguardante il consenso alla partecipazione allo studio. Trattasi, infatti, di documenti che perseguono obiettivi differenti: mentre – come si è visto nel paragrafo precedente – il consenso alla partecipazione alla sperimentazione (e la relativa informativa) attengono all’accertamento della volontà del soggetto di prendere parte allo studio che gli viene proposto, la modulistica riguardante il trattamento dei dati è finalizzata a dare evidenza

della circostanza che il paziente acconsenta, appunto, al trattamento dei suoi dati personali (nome, cognome, età, stato di salute, etc.).

La disciplina di riferimento in materia di tutela e trattamento dei dati personali è rappresentata dalle fonti che seguono:

- Codice in materia di protezione dei dati personali, di cui al D.Lgs. n. 196/2003 e successive modifiche;
- Autorizzazione al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale (n. 2/2008), emanata dal Garante per la protezione dei dati personali;
- Decreto del Ministero della Salute del 21 Dicembre 2007, intitolato *“Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all’Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico”*;
- *“Linee guida per i trattamenti di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali”*, adottate dal Garante per la protezione dei dati personali in data del 24 Luglio 2008, contenenti indicazioni specifiche per il trattamento dei dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di farmaci/dispositivi medici;
- *“Autorizzazione al trattamento dei dati genetici”*, emanata dal Garante per la protezione dei dati personali in data del 19 Giugno 2008 e poi rinnovata anche negli successivi (sino all’ultima del 15 Dicembre 2016), chiamata a disciplinare la raccolta, le modalità di trattamento,

conservazione, comunicazione e diffusione dei dati e le misure di sicurezza che devono essere adottate laddove si abbia riguarda a dati di carattere genetico.²⁰

3.1. IL FOGLIO INFORMATIVO E IL MODULO DI CONSENSO: CARATTERISTICHE GENERALI

Finalità essenziale della informativa per il trattamento dei dati personali è quella di portare a conoscenza dell'interessato (ossia del soggetto che intende partecipare al protocollo sperimentale) tutte le informazioni che attengono alle caratteristiche e alle modalità con le quali dovrà essere effettuato il trattamento dei suoi dati personali da parte di un soggetto che prende il nome di “titolare del trattamento”.

Detta informativa deve contenere le seguenti indicazioni:

- Finalità e modalità del trattamento, con particolare riguardo alle modalità di archiviazione e protezione dei dati;
- La natura (obbligatoria o facoltativa) del conferimento dei dati;
- Le conseguenze derivanti da un eventuale rifiuto;
- I soggetti (o le categorie di soggetti) ai quali i dati del paziente potranno essere comunicati o che potranno

²⁰ Vi è poi da considerare che il nuovo Regolamento UE n. 679/2016 in materia di protezione dei dati personali – il quale troverà piena applicazione a partire dal 25 Maggio 2018 – è destinato a modificare radicalmente l'approccio e l'organizzazione dell'ambito privacy.

venire a conoscenza degli stessi (in quanto “responsabili” o “incaricati” del trattamento stesso);

- Le modalità e l’ambito di diffusione dei dati;
- Gli estremi identificativi del “titolare”²¹ e, se designato, del “responsabile” del trattamento.²²

Nel foglio informativo devono, altresì, essere dettagliatamente indicati i diritti che il paziente può esercitare ai sensi di quanto disposto dall’art. 7 del D.Lgs. n. 196/2003, ossia:

- Il diritto di ottenere la conferma circa l’esistenza di dati personali che lo riguardano;
- Il diritto di conoscere le finalità e le modalità con le quali i dati personali vengono trattati, gli estremi identificativi del titolare del trattamento e del responsabile dello stesso;
- Il diritto di ottenere l’aggiornamento, la rettificazione o l’integrazione dei dati; la cancellazione, la

²¹ Ai sensi di quanto disposto dall’art. 4, comma 1, lett. f) del D.Lgs. n. 193/2006, si definisce *titolare del trattamento dei dati personali* «(...) la persona fisica, giuridica, la pubblica amministrazione e qualsiasi altro ente, associazione od organismo cui competono, anche unitamente ad altro titolare, le decisioni in ordine alle finalità, alle modalità del trattamento dei dati personali ed agli strumenti utilizzati, ivi compreso il profilo della sicurezza (...)».

²² Ai sensi di quanto disposto dall’art. 4, comma 1, lett. g) del D.Lgs. n. 193/2006, si definisce *responsabile del trattamento dei dati personali* «(...) la persona fisica, giuridica, la pubblica amministrazione e qualsiasi altro ente, associazione od organismo preposti dal titolare al trattamento dei dati personali(...)».

anonimizzazione o il blocco dei dati trattati in violazione di legge (o di quelli dei quali non è necessaria la conservazione in relazione agli scopi per i quali i dati sono stati raccolti e trattati);

- Il diritto di opporsi (integralmente o parzialmente), per motivi legittimi, al trattamento dei dati personali che lo riguardano, anche se pertinenti allo scopo della raccolta; nonché al trattamento dei dati personali che lo riguardano e la cui finalità sia di natura commerciale, pubblicitaria o abbia riguardo al compimento di indagini di mercato.

Per quanto riguarda, poi, il consenso al trattamento dei dati personali occorre segnalare che, in linea generale, detto trattamento è ammesso soltanto con il consenso espresso dell'interessato.²³

²³ Secondo quanto disposto dall'art. 110 del D.Lgs. n. 196/2003 in materia di ricerca medica, tuttavia, “(...) *Il consenso dell'interessato per il trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute, finalizzato a scopi di ricerca scientifica in campo medico, biomedico o epidemiologico, non è necessario quando la ricerca è prevista da una espressa disposizione di legge che prevede specificamente il trattamento, ovvero rientra in un programma di ricerca biomedica o sanitaria previsto ai sensi dell'articolo 12bis del D.Lgs. n. 502/1992 e successive modificazioni e per il quale sono decorsi quarantacinque giorni dalla comunicazione al Garante (...). Il consenso non è inoltre necessario quando a causa di particolari ragioni non è possibile informare gli interessati e il programma di ricerca è oggetto di motivato parere favorevole del competente Comitato Etico a livello territoriale ed è autorizzato dal Garante (...)*”.

Poiché il trattamento di dati ha a oggetto dati sanitari – ossia dati sensibili – il relativo consenso deve essere obbligatoriamente manifestato per iscritto, in apposito modulo, pena l’invalidità dello stesso.

Per essere validamente prestato, il consenso deve essere altresì espresso liberamente e con specifico riferimento a un trattamento di dati univocamente individuato, oltre che essere prestato in un momento successivo a quello in cui viene fornita l’informazione di cui sopra.

Qualora il soggetto cui si propone di partecipare al protocollo sperimentale non sia capace di intendere e di volere e, dunque, di manifestare il proprio consenso (in quanto minore o incapace) valgono le regole che seguono:

- Con riferimento al minore di età, il consenso al trattamento dei dati deve essere prestato da entrambi i genitori (qualora esercitino una responsabilità genitoriale congiunta) oppure dal singolo genitore che eserciti la responsabilità genitoriale.

Qualora il minore sia privo di genitori, il consenso deve essere prestato dal tutore oppure si deve ricorrere al Giudice tutelare.

Parimenti si deve ricorrere al Giudice tutelare qualora vi sia contrasto tra i genitori ed entrambi siano titolari della responsabilità genitoriale;

- Per quanto riguarda, invece, il soggetto che sia incapace, il consenso deve essere prestato dal suo legale rappresentante.

3.2. IL FOGLIO INFORMATIVO E IL MODULO DI CONSENSO NELLE SPERIMENTAZIONI DI FARMACI O DISPOSITIVI MEDICI

Per quanto attiene al trattamento dei dati personali del paziente che intenda partecipare a un protocollo sperimentale di farmaci o dispositivi medici occorre richiamare, innanzitutto, le *“Linee guida per i trattamenti di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali”*, adottate dal Garante per la protezione dei dati personali in data del 24 Luglio 2008.

Il punto 2 delle stesse afferma, infatti, il fondamentale principio secondo il quale – come previsto dal Decreto del Ministero della Salute del 15 Luglio 1997 – i centri sperimentali che prendono parte al progetto di ricerca devono assegnare a ciascun paziente che vi partecipa un codice di identificazione (mediante il quale, dunque, i dati personali vengono “anonimizzati”), da utilizzarsi al posto del relativo nominativo in ciascuna comunicazione di dati inerenti lo studio e che sia diretta alla casa farmaceutica promotrice dello studio stesso.

La lista sulla base della quale è possibile associare i suddetti codici ai dati personali dei pazienti è detenuta da ciascun centro sperimentatore e rientra anch’essa nella definizione di “dato personale” (e, dovrà, dunque, essere trattata secondo le norme in tal senso previste).

Per quanto riguarda il foglio informativo per il trattamento dei dati personali nell’ambito delle suddette sperimentazioni, occorre precisare che lo stesso deve essere predisposto dal promotore (ai sensi di quanto previsto dalla Linee Guida di cui sopra) e

contenere elementi ulteriori rispetto a quelli indicati in generale al paragrafo precedente.

In particolare:

- La specifica indicazione del promotore (inteso come società committente dello studio) e della circostanza secondo la quale i dati del paziente verranno a esso comunicati, sia pure in forma anonimizzata (ma non anonima);
- L'eventualità che i dati vengano comunicati a soggetti terzi, precisando se gli stessi si trovano o meno all'interno dell'Unione Europea (e, in tale ultimo caso, occorre dare evidenza della circostanza che il paese potrebbe non garantire un adeguato livello di protezione dei dati stessi);
- La possibilità che i risultati della ricerca possano essere utilizzati per lo sviluppo di nuove terapie, mezzi diagnostici o divenire parte di invenzioni brevettabili o di altri prodotti oggetto di privative;
- La circostanza che i dati raccolti possano essere conservati anche per altre ricerche, studi e sperimentazioni;
- La possibilità di essere ricontattati per autorizzare nuove ricerche o studi o per altre esigenze legate all'attività di ricerca svolta.

Qualora la sperimentazione preveda, altresì, studi di genetica – e, conseguentemente, il trattamento di dati genetici – l'informativa deve fornire alcuni elementi ulteriori, dei quali si dirà al paragrafo successivo.

Per quanto riguarda, poi, il modulo di consenso nell'ambito delle sperimentazioni di farmaci e dispositivi – anch'esso predisposto dal promotore – in esso devono essere inserite le seguenti indicazioni:

- Espressa dichiarazione, resa dal paziente, di avere preso visione dell'informativa e di avere correttamente compreso le informazioni in essa contenute; nonché di essere stato messo a conoscenza dei diritti esercitabili ai sensi di quanto disposto dall'art. 7 del D.Lgs. n. 196/2003;
- Formule che consentano agli interessati di esprimere la propria volontà circa il trattamento dei dati operato dal centro di sperimentazione nonché ogni altro trattamento di dati ulteriore rispetto a esso, ivi compresi tutti i trattamenti effettuati presso il promotore o presso altro soggetto che collabori con quest'ultimo nell'ambito della sperimentazione, anche fuori dal territorio dello Stato (come illustrato nel dettaglio nel foglio informativo di cui sopra).

3.3. IL FOGLIO INFORMATIVO E IL MODULO DI CONSENSO NEGLI STUDI OSSERVAZIONALI

Per quanto riguarda gli studi di carattere osservazionale, foglio informativo e modulo di consenso debbono contenere le indicazioni generali di cui al paragrafo 3.1.

Una nota particolare deve essere dedicata ai casi di studi osservazionali retrospettivi, nei quali risulta ragionevolmente impossibile raggiungere le persone interessate al trattamento dei

dati e, dunque, fornire loro una adeguata informativa al fine di ottenerne idoneo consenso.

Per questi casi il Garante per la protezione dei dati personali ha adottato la *“Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica”*, oggetto di rinnovo di anno in anno.

Quella attuale – la n. 9/2016 – è datata 15 Dicembre 2016 e resterà in vigore fino al 24 Maggio 2018, data in cui è prevista l’entrata in vigore del nuovo Regolamento UE n. 679/2016.

Detta autorizzazione prevede che il trattamento dei dati possa essere effettuato in assenza di apposito consenso laddove ricorra una delle circostanze che seguono e purchè le stesse risultino documentate nel progetto di ricerca sottoposto al Comitato Etico, con apposita dichiarazione sostitutiva al modulo di consenso informato:

- Motivi etici → rientrano in questa categoria le ricerche per le quali l’informativa al trattamento dei dati comporterebbe la rivelazione di notizie concernenti la conduzione dello studio la cui conoscenza potrebbe arrecare un danno materiale o psicologico agli interessati (è il caso, ad esempio, degli studi epidemiologici sulla distribuzione di un fattore che predica o possa predire lo sviluppo di uno stato morboso per il quale non esiste alcun trattamento);
- Motivi organizzativi → trattasi della circostanza in cui l’esclusione dei dati riferiti ai soggetti che si stima di non poter contattare rischi di alterare i risultati della ricerca stessa e ciò in ragione della loro rilevanza rispetto al numero complessivo dei soggetti che si intende

coinvolgere nella ricerca (rientrano, ad esempio, in questa categoria i casi in cui lo studio riguarda pazienti con patologie a elevata incidenza di mortalità o in fase terminale o in età avanzata, accompagnata da gravi condizioni di salute).

Resta fermo l'obbligo di raccogliere il consenso al trattamento dei dati degli interessati inclusi nella ricerca in tutti i casi in cui, nel corso dello studio, sia possibile rendere loro adeguata informativa (in particolare laddove questi si rivolgano al centro di cura per visite di controllo).

In tali casi, pertanto, si dovrà somministrare loro adeguata modulistica informativa e di consenso secondo le indicazioni sopra fornite.

3.4. IL FOGLIO INFORMATIVO E IL MODULO DI CONSENSO NEGLI STUDI CHE PREVEDONO IL TRATTAMENTO DI DATI GENETICI

Per quanto riguarda gli studi che prevedano il trattamento di dati genetici, foglio informativo e modulo di consenso debbono contenere le indicazioni generali di cui al paragrafo 3.1. e, in aggiunta, gli elementi che seguono:

- Tutte le specifiche finalità perseguite dal trattamento;
- I risultati conseguibili dalla sperimentazione, anche in relazione alle eventuali notizie inattese (i c.d. "*incidental findings*");
- Il periodo di conservazione dei dati genetici e dei relativi campioni biologici;

- L'indicazione espressa circa il diritto del paziente, in caso di ritiro del consenso, di richiedere che tutti i dati e i campioni biologici raccolti vengano distrutti, salvo che dati e campioni non consentano più l'identificazione dell'interessato;
- L'indicazione della facoltà, per il paziente, di limitare l'ambito di comunicazione dei dati e il trasferimento dei campioni biologici, nonché l'eventualità di utilizzo per ulteriori scopi che dovranno, in ogni caso, essere adeguatamente descritti;
- L'indicazione del diritto del paziente di essere informato circa nuove analisi sui campioni già prelevati, non previste nel momento in cui il soggetto ha acconsentito a partecipare allo studio. In questi casi lo sperimentatore deve richiedere un nuovo consenso e il soggetto ha la facoltà di rifiutare.

Conseguentemente, il modulo per il consenso al trattamento dei dati deve comprendere:

- Una sezione nella quale sia dia conto del fatto che, qualora venga effettuata una indagine genetica che comporti una diagnosi, anche meramente presintomatica o predittiva, il soggetto ha diritto di decidere se acconsente o meno a conoscere i risultati di detta indagine, ivi comprese eventuali notizie inattese, laddove queste ultime siano idonee a rappresentare per l'interessato un beneficio concreto e diretto (in termini di terapia, prevenzione o consapevolezza delle proprie scelte riproduttive);

- Una sezione nella quale l'interessato sia chiamato ad acconsentire o meno alla comunicazione ad appartenenti alla medesima linea genetica di risultati della ricerca che comportino un beneficio concreto e diretto in termini di terapia, prevenzione o consapevolezza delle scelte riproduttive per questi ultimi (dei quali, laddove il paziente lo ritenga, può altresì indicare grado di parentela e nome);
- Una sezione, infine, in cui l'interessato possa acconsentire o meno alla conservazione e all'ulteriore utilizzo dei campioni biologici e dei dati genetici raccolti per la realizzazione di progetti di ricerca e indagine statistica (purchè gli stessi siano stati adeguatamente descritti nel foglio informativo).

Si rammenta, inoltre, che, nell'eventualità in cui l'interessato revochi il consenso al trattamento dei dati genetici, dovranno essere distrutti tutti i campioni biologici prelevati per tali scopi, a meno che tali campioni non possano più essere riferiti a persona identificata/identificabile.

4. LA CONVENZIONE ECONOMICA NEGLI STUDI PROFIT E NO-PROFIT

Con il termine “convenzione economica” si intende il documento mediante il quale viene definita e concordata la copertura dei costi relativi alla conduzione di un protocollo di studio clinico.

In tal senso, all'interno della categoria degli studi clinici occorre effettuare una fondamentale distinzione fra:

- a) Studi c.d. "profit" → trattasi degli studi che vengono promossi dall'industria farmaceutica a fini di lucro e i cui risultati divengono di proprietà dell'industria farmaceutica medesima e possono essere utilizzati nello sviluppo industriale o commerciale del prodotto (secondo la disciplina contenuta nel D.Lgs. n. 211/2003 e nel D.Lgs. n. 200/2007).

All'atto della presentazione di uno studio di carattere profit avanti al Comitato Etico di riferimento, quest'ultimo deve accertare che nessun costo relativo allo stesso gravi sulle strutture che lo ospitano e che, dunque, detti costi siano integralmente coperti dall'azienda farmaceutica promotrice dello studio.

In particolare, il Comitato Etico è chiamato a verificare che siano coperti dal Promotore i costi relativi al materiale sperimentale (fornitura gratuita del farmaco/dispositivo oggetto di sperimentazione nonché dei farmaci utilizzati come confronto o eventuale placebo; fornitura di apparecchiature sanitarie o tecniche che siano necessarie per la ricerca e che non siano in possesso del Centro presso il quale si svolge lo studio) nonché la congruità rispetto ai costi dei corrispettivi previsti con riferimento a ciascun paziente che partecipi al protocollo.

La responsabilità per gli eventuali danni arrecati a persone o a cose grava sul Promotore, salvo il caso in cui gli stessi

siano imputabili a negligenza, imperizia o imprudenza degli sperimentatori.

Il Promotore, inoltre, è tenuto a garantire la copertura assicurativa per responsabilità civile verso terzi, mediante polizza stipulata in favore di pazienti, centro di sperimentazione e sperimentatori;

- b) Studi c.d. “no-profit” → trattasi degli studi promossi da enti pubblici o di ricerca senza fini di lucro ma a fini di miglioramento della pratica clinica (e, come tali, parte integrante dell’assistenza sanitaria), i cui risultati sono di proprietà del Promotore stesso e non dell’industria farmaceutica titolare dell’AIC del farmaco o proprietaria del brevetto dello stesso (secondo la disciplina contenuta nel Decreto del Ministero della Salute 17 Dicembre 2004, rubricato *“Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative all’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell’assistenza sanitaria”*).

I costi relativi alla conduzione di detti protocolli sono a carico del Promotore ma è prevista la possibilità che lo Sperimentatore acquisisca un finanziamento di carattere economico da parte di un soggetto privato o pubblico (ad esempio la Regione, l’AIFA, etc.). Qualora si tratti di un soggetto privato, il Comitato Etico è chiamato a verificare la reale natura no-profit dello studio - sulla base dei requisiti enunciati nel suddetto D.M. del 17 Dicembre 2004 - al fine di scongiurare eventuali conflitti di interesse.

4.1. LA CONVENZIONE ECONOMICA NEGLI STUDI PROFIT

Nell'ambito della categoria degli studi c.d. "profit" l'accordo economico fra Promotore (l'azienda farmaceutica) e Centro di Sperimentazione deve contenere una serie di elementi, sintetizzati come segue:

- Indicazione del numero dei pazienti arruolati (secondo quanto indicato nel protocollo dello studio), accompagnata dalla espressa indicazione della circostanza secondo cui, in caso di aumento del numero di pazienti da arruolare, dovrà esservi un accordo tra le parti in tal senso, con successiva notifica al Comitato Etico di riferimento;
- L'espressa previsione secondo cui nessun costo sarà addebitato ai pazienti arruolati nello studio;
- L'obbligo per il Promotore di fornire il farmaco oggetto dello studio nonché qualsiasi altro farmaco previsto dal protocollo (ad esempio placebo, farmaci comparativi, farmaci sinergici) a propria cura e spese, nelle quantità e modalità necessarie alla corretta esecuzione della sperimentazione, senza che ciò determini, né implicitamente né esplicitamente, la cessione di alcun diritto di proprietà industriale sul farmaco stesso, che rimane in capo esclusivo al Promotore;
- L'obbligo per il Centro di Sperimentazione di conservare il farmaco (o gli eventuali altri prodotti da sperimentare) adottando tutte le misure necessarie, fino ad avvenuta distribuzione allo Sperimentatore il quale, dal momento della presa in carico, ne diviene consegnatario;

Il Centro di Sperimentazione e lo Sperimentatore si impegnano espressamente a non somministrare il farmaco sperimentale a soggetti diversi dai pazienti partecipanti al protocollo;

- L'espresso impegno del Promotore a fornire gratuitamente tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati nonché a fornire in comodato d'uso gratuito al Centro di Sperimentazione, per tutto il tempo necessario all'esecuzione dello studio, ogni apparecchiatura o strumento utile e necessario allo svolgimento dello stesso;
- L'espressa previsione secondo cui - sempre che le apparecchiature e i materiali offerti in comodato gratuito siano utilizzati in conformità a quanto previsto dal protocollo e per le finalità proprie della sperimentazione, nonché secondo le istruzioni fornite negli appositi manuali d'uso - la responsabilità per gli eventuali danni derivanti dall'utilizzo dell'apparecchiatura o del materiale gravano sul Promotore (così come gravano su questi le eventuali spese di manutenzione e riparazione delle apparecchiature stesse);
- L'indicazione del corrispettivo totale garantito dal Promotore per ciascun paziente partecipante al protocollo sperimentale, a copertura dei costi derivanti e/o generati dalla sperimentazione;
- L'espressa previsione secondo la quale il Promotore si impegna a rimborsare al Centro di Sperimentazione tutti gli eventuali costi aggiuntivi risultanti da attività medico-diagnostiche non previste nel protocollo e che, dunque, non siano coperte dai corrispettivi di cui sopra, laddove dette

attività siano indispensabili per la corretta esecuzione della sperimentazione;

- L'espresso obbligo, per lo Sperimentatore, di tenere costantemente informati il Promotore e il Comitato Etico di riferimento in ordine all'andamento della sperimentazione, con particolare riguardo all'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi che siano direttamente o indirettamente correlati alla sperimentazione stessa;
- L'espresso obbligo, per il Centro di Sperimentazione e lo Sperimentatore, di raccogliere i dati specificati nel protocollo e di inviarli al Promotore durante l'intero corso della sperimentazione;
- L'espressa indicazione della circostanza secondo la quale Promotore e Centro di Sperimentazione sono, ciascuno con riguardo all'ambito di propria competenza, titolari autonomi/contitolari del trattamento dei dati dei pazienti che partecipano al protocollo sperimentale mentre responsabile del trattamento è lo Sperimentatore (sul quale grava l'onere di acquisire dal paziente il necessario consenso al trattamento dei dati prima dell'inizio della sperimentazione, come già detto nei paragrafi precedenti);
- Il preciso obbligo, per il Centro di Sperimentazione e lo Sperimentatore, di mantenere il massimo riserbo in ordine alle informazioni correlate alla sperimentazione, con espresso divieto di divulgarle senza il consenso scritto del Promotore (e ciò fino a quando i dati della sperimentazione non vengano resi di pubblico dominio da parte del Promotore stesso);

- L'espressa indicazione della circostanza secondo cui tutti i dati scientifici prodotti in relazione alla sperimentazione – incluse le schede di raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali, i campioni biologici – nonché i risultati generati nel corso dell'esecuzione della sperimentazione sono di proprietà del Promotore;
- La previsione della facoltà, per lo Sperimentatore e/o per il Centro di Sperimentazione, di produrre pubblicazioni riguardanti la sperimentazione e i risultati della stessa, previo invio al Promotore, al quale è garantita la possibilità di suggerire modifiche o, in presenza di adeguate motivazioni, di opporsi alla pubblicazione;
- Il preciso obbligo, per il Promotore, di stipulare idonea polizza assicurativa per la responsabilità civile per danni derivanti dalla sperimentazione;
- La facoltà di recedere dalla convenzione stessa, con idoneo preavviso, garantita sia al Promotore sia al Centro di Sperimentazione, nonché l'espresso diritto di interrompere, in qualsiasi momento, la sperimentazione qualora vi siano gravi e documentate inadempienze dell'altra parte oltre che nell'ipotesi in cui si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione della sperimentazione possa rappresentare un rischio non accettabile per i pazienti.

4.2. LA CONVENZIONE ECONOMICA NEGLI STUDI NO-PROFIT

In linea generale, come si è detto, i costi relativi agli studi c.d. “no-profit” sono a carico del Promotore (ossia del Centro di Sperimentazione) ma è prevista la possibilità che, per la conduzione dello studio, vi sia un soggetto (il c.d. Finanziatore) che si accolla i costi connessi all’esecuzione del protocollo sperimentale.

In tale ultimo caso occorre procedere alla conclusione di un accordo economico fra Promotore e Finanziatore, contenente gli elementi che seguono:

- L’espressa indicazione del contributo economico che il Finanziatore si impegna a elargire, a copertura delle spese aggiuntive della sperimentazione (che non siano, quindi, imputabili al SSN);
- L’espressa indicazione della circostanza secondo la quale l’utilizzo del contributo economico messo a disposizione dal Finanziatore non influenza in alcun modo l’autonomia scientifica, tecnica e procedurale dello Sperimentatore circa la conduzione della sperimentazione stessa;
- L’espressa indicazione della circostanza secondo la quale non sussiste alcun conflitto di interesse tra il Promotore e/o lo Sperimentatore e le aziende farmaceutiche responsabili dello sviluppo dei farmaci in studio;²⁴

²⁴ Da una analisi condotta con esclusivo riferimento agli studi “no-profit” con finanziamento esterno, presentati nel corso delle annualità 2014 e 2015 al Comitato Etico Indipendente avente sede presso il Policlinico Universitario

- L'impegno, da parte del Finanziatore, a erogare, a copertura esclusiva delle spese aggiuntive della sperimentazione, un determinato contributo economico (che deve essere oggetto di precisa quantificazione);
- L'espressa indicazione della circostanza secondo la quale il Promotore è titolare, a tutti gli effetti, del diritto di proprietà sui dati relativi alla sperimentazione nonché sui risultati della stessa, con conseguente diritto di procedere alla pubblicazione degli stessi senza alcuna possibile interferenza da parte del Finanziatore;
- L'indicazione del formale impegno, da parte del Promotore, a rendere pubblici, in maniera tempestiva, i risultati della sperimentazione;
- L'espresso obbligo di riservatezza e non comunicazione, gravante su tutte le parti, in relazione alle informazioni riservate che riguardino l'altra parte e che siano state conosciute in ragione della sperimentazione, con possibilità di utilizzare le stesse soltanto ai fini della conduzione della sperimentazione stessa.

Sant'Orsola - Malpighi, per un totale di circa 70, è emerso come in oltre il 50% dei casi il Comitato Etico abbia espresso perplessità in ordine alla possibile sussistenza di un conflitto di interessi.

5. LA POLIZZA ASSICURATIVA

Fra le problematiche maggiormente rilevanti in termini statistici emerge, come si è visto sopra, il tema della polizza assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione (come previsto dal D.Lgs. n. 211/2003).

Le caratteristiche della suddetta copertura assicurativa sono state oggetto di specificazione a opera del Decreto del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, di concerto con il Ministro dello Sviluppo Economico del 14 Luglio 2009, intitolato *“Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali”*.

Come già anticipato nel Capitolo 1 della presente tesi, i comitati etici – chiamati a fornire il proprio parere sul progetto di studio clinico – devono valutare anche la copertura assicurativa stipulata *ad hoc* per ogni singolo studio al fine di garantire *“(...) il risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, per l'intero periodo della stessa, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore, senza esclusione dei danni involontariamente cagionati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia (...)”*.

Per danni si intendono, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, del suddetto Decreto *“(...) la morte, tutte le menomazioni permanenti e/o temporanee dello stato di salute, i danni patrimoniali correlati, che siano conseguenza diretta della sperimentazione e*

riconducibili alla responsabilità civile di tutti i soggetti che operano nella realizzazione della sperimentazione stessa (...)”.

È fatto specifico obbligo al Promotore di produrre un certificato assicurativo redatto in lingua italiana, sottoscritto dalla compagnia di assicurazione, che faccia esplicito riferimento allo studio proposto. La polizza assicurativa deve garantire specifica copertura per l'intero periodo di durata della sperimentazione; qualora così non fosse – ossia nell'ipotesi in cui il certificato di assicurazione abbia validità inferiore rispetto alla durata effettiva della sperimentazione – il Promotore, a ogni scadenza del periodo di validità del certificato assicurativo, è tenuto a presentare al Comitato Etico il nuovo certificato di rinnovo e ciò entro la data di scadenza prevista.

I termini previsti per la manifestazione dei danni e per la presentazione delle richieste di risarcimento non possono essere inferiori rispettivamente a 24 e a 36 mesi dalla data di conclusione della sperimentazione. Sono estesi ad almento 10 anni se si tratta di sperimentazioni su minori o sperimentazioni di terapie geniche, cellulari o di radiofarmaci.

Per quanto riguarda gli studi c.d. “profit” la polizza assicurativa deve essere stipulata dal Promotore dello studio (ossia l'azienda farmaceutica/l'azienda produttrice del dispositivo medico oggetto di sperimentazione).

Per quanto riguarda, invece, gli studi c.d. “no-profit”, il suddetto D.M. prevede che il Promotore della sperimentazione possa scegliere se estendere la copertura assicurativa prevista per l'attività clinica/di ricerca generale della struttura oppure munirsi di una ulteriore polizza assicurativa stipulata *ad hoc*.

CONCLUSIONI

Il tema della ricerca medica sull'uomo presenta una serie di implicazioni di carattere giuridico ed etico delle quali si è dato conto nelle pagine della presente tesi.

L'analisi statistica condotta sui pareri resi dal Comitato Etico Indipendente avente sede presso il Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna nel corso delle annualità 2014 e 2015 ha permesso, come si è visto, di ricostruire quali sono, sotto il profilo giuridico, le problematiche maggiormente ricorrenti, in conseguenza delle quali il parere reso ha carattere positivo con richiesta di integrazioni, sospensivo o, nei casi più gravi, negativo.

In tal senso si è visto come dette problematiche riguardino, per la maggior parte, il tema della informativa e del consenso alla partecipazione allo studio, della informativa e del consenso al trattamento dei dati personali, la convenzione economica (stipulata fra Promotore e Centro di Sperimentazione, nel caso degli studi c.d. profit e fra Finanziatore e Centro di Sperimentazione, nel caso degli studi c.d. no-profit con finanziamento esterno), la polizza assicurativa.

Preso atto di ciò, si è provveduto a fornire una serie di indicazioni di carattere operativo affinché chi si appresta a predisporre la documentazione necessaria per la sottoposizione dello studio al Comitato Etico di riferimento sappia come e in quale direzione orientarsi al fine di evitare un eccessivo allungamento delle

tempistiche per l'ottenimento di un parere positivo da parte del Comitato Etico stesso.¹⁷

Riassumiamole brevemente:

- Per quanto riguarda l'**informativa al paziente per la partecipazione allo studio**, è stata sottolineata la necessità che la stessa contenga tutti gli elementi necessari affinché il paziente possa conoscere, in maniera dettagliata e corretta, la natura e le caratteristiche dello studio cui gli si propone di partecipare e ciò al fine di consentirgli di decidere in maniera consapevole se prendervi parte oppure no.

Dal punto di vista formale detto foglio informativo deve essere chiaro, comprensibile, conciso, veritiero e completo, adeguato e corretto e, sotto il profilo del contenuto, deve contenere informazioni di carattere generale (finalizzate a tutelare il paziente sotto il profilo dei diritti che gli spettano per il suo benessere e la sua sicurezza) nonché informazioni specifiche sullo studio (con riguardo ai motivi, alla rilevanza, agli obiettivi, ai rischi e ai benefici connessi allo stesso, alla procedura e alla durata);

- Con riferimento al **modulo di consenso informato per la partecipazione allo studio**, esso deve essere separato rispetto al foglio informativo e contenere, fra le altre, la dichiarazione, da parte del paziente, di voler partecipare al

¹⁷ Per un elenco dei documenti da allegare alla richiesta di parere indirizzata al Comitato Etico territorialmente competente si rimanda all'Appendice 2 al presente elaborato di tesi.

protocollo sperimentale, dopo essere stato correttamente ed esaurientemente informato sullo stesso.

Un campo di detto modulo deve poi essere dedicato alla dichiarazione del c.d. testimone imparziale e, laddove sia prevista la partecipazione allo studio da parte di minori o persone incapaci, un apposito spazio per la sottoscrizione dei genitori oppure del legale rappresentante;

- Per quanto riguarda l'**informativa per il trattamento dei dati personali del paziente** si è precisato come la stessa, unitamente al modulo di consenso, debba essere tenuta distinta dalla restante modulistica e contenere una serie di informazioni che consentano al paziente di comprendere appieno le caratteristiche e le modalità con le quali verrà effettuato il trattamento dei suoi dati personali.

In essa dovranno dunque essere indicati le finalità e le modalità del trattamento, i soggetti ai quali i dati potranno essere comunicati, l'ambito di diffusione dei dati stessi, gli estremi identificativi del titolare e del responsabile del trattamento, i diritti che il paziente può esercitare con riguardo ai propri dati (diritto alla rettificazione, alla integrazione e alla cancellazione dei dati, ecc.).

Una disciplina particolare è prevista con riferimento agli studi che comportino il trattamento di dati genetici: in tale caso l'informativo dovrà contenere, oltre alle indicazioni generali di cui si è detto, una serie di indicazioni ulteriori (risultati conseguibili dalla sperimentazione, anche in relazione alle eventuali notizie inattese, il periodo di conservazione dei dati genetici e dei relativi campioni

biologici, il diritto del paziente di chiedere la distruzione di detti dati e campioni, etc.)

- Con riferimento al **modulo di consenso informato per il trattamento dei dati personali del paziente** si è visto come lo stesso debba necessariamente rivestire forma scritta (in quanto i dati personali oggetto di trattamento sono dati sensibili) e debba contenere la esplicita dichiarazione del paziente, il quale esprime la propria volontà circa il trattamento dei propri dati personali.

L'unica eccezione alla obbligatorietà del consenso scritto è prevista con riferimento agli studi osservazionali retrospettivi (nei quali risulta ragionevolmente impossibile raggiungere le persone interessate): per essi il Garante della Privacy ha previsto che, al ricorrere di determinate circostanze di carattere etico od organizzativo, si possa ricorrere a una dichiarazione sostitutiva al modulo di consenso.

Per quanto riguarda, poi, i minori e le persone incapaci, il consenso al trattamento dei dati deve essere reso dai genitori o dal legale rappresentante.

Con riguardo agli studi che comportino il trattamento di dati genetici, il modulo di consenso deve contenere una serie di indicazioni ulteriori rispetto a quelle generali (indicazione del diritto del soggetto di decidere se acconsente o meno a conoscere i risultati della indagine genetica, di decidere se comunicare ad appartenenti alla medesima linea genetica i risultati della ricerca che

possano comportare loro un beneficio concreto e diretto, etc.);

- Per quanto attiene alla **convenzione economica** - ossia al documento mediante il quale viene definita la copertura dei costi relativi alla conduzione di un protocollo sperimentale - si è distinto a seconda si tratti di:

- ✓ Studi c.d. “profit” → in sintesi, detto documento deve dare conto della circostanza secondo la quale nessun costo sarà addebitato ai pazienti arruolati nello studio né al Centro di Sperimentazione/Sperimentatore, in quanto integralmente sopportato dal Promotore (il quale deve, dunque, indicare qual è il corrispettivo totale garantito per ciascun paziente partecipante al protocollo); in esso dovrà altresì darsi conto, fra le altre, della circostanza secondo la quale tutti i dati scientifici prodotti in relazione alla sperimentazione sono di proprietà del Promotore;
- ✓ Studi c.d. “no-profit” con finanziamento esterno → in tali casi l’accordo economico viene concluso fra Centro di Sperimentazione (il Promotore dello studio) e Finanziatore, il quale si impegna a elargire un contributo economico – che deve essere specificamente indicato – a copertura delle spese aggiuntive della sperimentazione (e che, in quanto tali, non siano dunque imputabili al SSN), senza che ciò determini una indebita ingerenza nella

autonomia scientifica e procedurale dello Sperimentatore.

Detto documento deve altresì dare conto della circostanza secondo la quale non esiste alcun conflitto di interessi fra Promotore/Sperimentatore e aziende farmaceutiche responsabili dello sviluppo dei farmaci in studio e che, inoltre, il diritto di proprietà sui dati relativi alla sperimentazione e sui risultati della stessa è del Centro di Sperimentazione (ossia del Promotore dello studio), il quale si impegna formalmente a renderli pubblici in maniera tempestiva;

- Per quanto riguarda, infine, la **polizza assicurativa** si è segnalato come la stessa debba essere stipulata dal Promotore dello studio (oppure dal Centro di Sperimentazione, nel caso di studi c.d. “no-profit”) a copertura degli eventuali danni cagionati ai pazienti partecipanti alla sperimentazione e per tutta la durata della sperimentazione stessa (con particolare attenzione, dunque, ai certificati di rinnovo laddove la durata della sperimentazione sia maggiore di quella della polizza assicurativa originaria).

Detta copertura assicurativa deve prevedere un termine per la manifestazione dei danni non inferiore a 24 mesi dalla data di conclusione della sperimentazione e un termine non inferiore a 36 mesi dalla stessa per la presentazione delle richieste di risarcimento.

APPENDICE 1

	GEN	FEB	MAR	APR	MAG	GIU	LUG	SET	OTT	NOV	DIC	TOTALE
Consenso informato	11	14	11	21	3	1	3	1				65
Metodologia/Disegno/Natura studio	7		11	27	6	1		1	4	4		61
Impatto economico/organizzativo			3	1	1		1	2				8
Refusi	1		2		1		1					5
Lettera al MMG												0
Carenza Documentazione/Informazioni	2	3		3						2		10
Contratto/dichiarazioni	1		1	1	2		2			1		8
gestione campioni		1										1
Procedure/Percorsi/SOP												0
Statistica	2		1	2								5
Assicurazione	1											1
CRF	1				1		1			1		4
Sub-totali	26	18	29	55	14	2	8	4	4	8	0	168

**ATTIVITA' DI RICERCA
NEL COMITATO ETICO INTERAZIENDALE BOLOGNA-IMOLA
Aprile – Dicembre 2014**

A cura di Corrado Iacono e Renata Mesirca
marzo 2015

Premessa	pag 3
PARTE PRIMA – La ricerca del Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola	
1. Valutazione di protocolli di ricerca e analisi dei dati	pag 4
1.1 Dati relativi all'anno 2014 – (16 Aprile 2014 - 12 Dicembre 2014)	pag 4
- Grafico 1: Pareri CE-BI	pag 4
- Tabella 1: Tipologia di studio	pag 5
- Tabella 2: Tipologia di studio con dettaglio	pag 5
- Tabella 3: Fase clinica	pag 5
1.2 Attività di ricerca nell'Azienda USL di Bologna	pag 6
- Tabella 4: Tipologia di studio	pag 6
- Tabella 5: Tipologia di studio con dettaglio	pag 6
- Tabella 6: Fase clinica	pag 7
- Tabella 7: Studi profit vs no-profit	pag 7
1.3 Attività di ricerca nell'Azienda USL di Imola	pag 8
- Tabella 8: Tipologia di studio	pag 8
- Tabella 9: Tipologia di studio con dettaglio	pag 8
- Tabella 10: Fase clinica	pag 9
1.4 Approfondimento ai pareri del CE-BI	pag 10
- Tabella 11: Parere del CE-BI, i tag	pag 10
- Grafico 2: Parere del CE-BI, i tag	pag 11
- Tabella 12: Pareri favorevole con annotazioni, i tag	pag 12
- Tabella 13: Pareri sospesi, i tag	pag 12
- Tabella 14: Parere non favorevole, i tag	pag 13
SECONDA PARTE - La ricerca nel Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola - Azienda USL di Bologna	
2. Analisi dei dati da Aprile 2007 a Dicembre 2014 in AUSL di Bologna	
- Grafico3: Andamento studi presentato al CE	pag 14
- Grafico 4: % degli studi interventisti ed osservazionali	pag 15
- Grafico 5: studi interventisti con farmaco vs altri interventistici	pag 15
- Grafico 6: studi profit vs no-profit	pag 16
- Tabella 15: distribuzione studi vs fase vs profit/no-profit – 2007-2012	pag 16
- Tabella 16: distribuzione studi vs fase vs profit/no-profit – 2013	pag 16

- Tabella 17: distribuzione studi vs fase vs profit/no-profit – 2014	pag 17
- Grafico 7: studi diversi dagli interventistici con farmaco	pag 17
- Tabella 18: Media giorni istruttoria CE	pag 18
- Tabella 19: Entrate Comitato Etico, anno 2014	pag 18

Allegato I - Ulteriori analisi sullo storico della ricerca

- Tabella 20: Numero e tipologia studi sottoposti al Comitato Etico	pag 19
- Tabella 21: Tipologia dei trattamenti in studio	pag 19
- Tabella 22: Natura studio interventistica con farmaco vs studi interventistici altri trattamenti	pag 20
- Tabella 23: Natura profit o no-profit degli studi sottoposti al CE	pag 20
- Tabella 24. Natura dello studio (profit/no-profit) vs parere CE	pag 21
- Tabella 25. Revisione nota informativa al consenso informato	pag 22
- Tabella 26. Numero di audizioni del Comitato Etico	pag 23
- Tabella 27. Numero di emendamenti per seduta e numero di prese d'atto per seduta	pag 23
- Tabella 28. Centri sperimentali coinvolti - Anno 2014	pag 24

1. Premessa

Con la legge 189/2012 (Conversione in legge del DM 158/2012 – Decreto Balduzzi) e il DM 08.02.2013 (Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici) è stato avviato il riordino dei Comitati Etici in Italia.

Altre rilevante novità del 2014 nello scenario della gestione delle sperimentazioni cliniche con farmaco sono state:

- la riapertura dell' Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (1 ottobre 2014)
- la pubblicazione in G.U. Europea il 27 maggio 2014 del “*REGOLAMENTO (UE) n. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE*” e che entrerà in vigore non prima del 28 maggio 2016.

In Azienda USL di Bologna, il *Comitato Etico dell'Azienda USL di Bologna* ha terminato la propria attività nel giugno 2013 e dopo una parentesi di attività del Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola-Ferrara (Settembre 2013 – Dicembre 2013), le Aziende USL di Bologna e di Imola, il 1 Aprile 2014, hanno istituito il *Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola (CE-BI)* con competenza sull'intera provincia di Bologna ad esclusione dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria del Policlinico S.Orsola-Malpighi e dell'IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, strutture che afferiscono ognuno ad un proprio Comitato Etico.

Focus del presente rapporto è l' attività del *Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola (CE-BI)* (Aprile 2014 – Dicembre 2014).

Tenuto conto del carattere interaziendale del Comitato Etico e che lo storico delle informazioni in possesso della Segreteria riguardano esclusivamente la ricerca nell'Azienda USL di Bologna, il presente rapporto è diviso in due parti:

- La prima è relativa ai dati di tutti gli studi clinici di competenza del CE-BI (AUSL di Bologna e AUSL di Imola) trattati sia in forma aggregata sia per AUSL di competenza.
- La seconda è relativa all'attività di ricerca condotte nell' Azienda USL di Bologna dal 2007 ad oggi.

Per mettere a punto il presente rapporto si è fatto ricorso alla banca dati sugli studi e le richieste al CE che è stata perfezionata dalla Segreteria Tecnico-Scientifica in collaborazione con l'UOC Qualità ed Efficacia delle Cure dell'Azienda USL di Bologna.

Tutti gli studi arrivati alimentano la banca dati del CE, la banca dati aziendale e regionale per la ricerca condivisa con i responsabili dell'Amministrazione.

PRIMA PARTE

La ricerca nel Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola

1. Valutazione di protocolli di ricerca e analisi dei dati

1.1 Dati relativi all'anno 2014 – (16 Aprile 2014 - 12 Dicembre 2014)

Da Aprile 2014 il CE-BI si è riunito in seduta plenaria secondo il seguente calendario:

16 aprile
05 maggio
29 maggio
26 giugno
24 luglio
10 settembre
23 settembre
20 novembre
17 dicembre

Il CE-BI nel 2014 ha valutato:

- 107 protocolli di ricerca di competenza dell'AUSL di Bologna;
- 16 protocolli di ricerca di competenza dell'AUSL di Imola.

Per un totale di 123 protocolli di ricerca.

Dei 123 studi oggetto di valutazione, 84 (68%) sono stati valutati con parere favorevole, 19 (15,5%) non sono stati approvati, 19 (15,5 %) sono studi per i quali il CE ha espresso un parere sospensivo o una richiesta di approfondimenti ancora in attesa di risposta, 1 (1%) è stato ritirato dallo sperimentatore dopo la valutazione del CE.

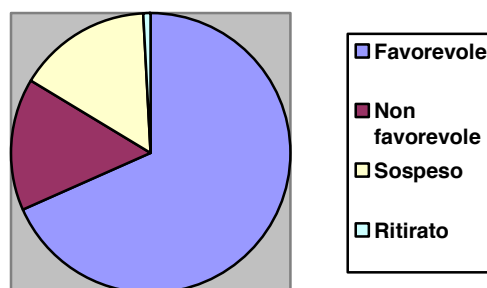


Grafico 1

Degli 84 protocolli approvati, l' 81% era no-profit ed il 19% profit. E' pertanto confermata la tendenza osservata già negli anni passati di:

- un progressivo aumento degli studi no-profit;
- una prevalenza degli studi multicentrici rispetto ai monocentrici

Riguardo la tipologia di ricerca si evince che:

Tabella 1.

Tipologia di Studio	n° studi	%
Interventistico	55	45%
Osservazionale	63	51%
Tissutale	5	4%
Totale	123	100%

Nel dettaglio la ricerca riguarda:

Tabella 2.

Tipologia di Studio	n° studi	%
altro*	70	57%
chirurgia	6	5%
con dispositivo	7	6%
con farmaco	34	27%
con radiazioni	1	1%
Tissutale	5	4%
Totale	123	100%

* nella definizione di “altro” rientrano studi che trattano, ad esempio, valutazioni di scale, questionari, studi retrospettivi sulla gestione della malattia o sull'attività della U.O., studi genetici ecc...

Delle 34 ricerche con farmaco, 28 sono studi interventisti che si distribuiscono nelle fasi di sviluppo come segue:

Tabella 3.

Fase Clinica	n° studi	%
Fase II	6	21%
Fase III	17	61%
Fase IV	5	18%
Totale	28	100%

1.2 Attività di ricerca nell'Azienda USL di Bologna

I 107 protocolli di ricerca dell'Azienda USL di Bologna sono così suddivisi:

- ❖ 89 (83.2%) sono protocolli che hanno coinvolto strutture dell'Azienda USL di Bologna:
 - 59 (il 66,3 % di 89) sono studi condotti presso 49 UUOO di 10 Dipartimenti dell'Azienda USL di Bologna;
 - 30 (il 33,7% di 89) sono studi condotti in centri sperimentali appartenenti all'IRCCS delle Scienze Neurologiche;
- ❖ 18 (20.2%) sono studi che hanno coinvolto centri sperimentali afferenti per competenza territoriale all'Azienda USL di Bologna (ospedali privati, studi privati, strutture specialistiche accreditate, clinica odontoiatrica ecc...)

Dei 107 studi oggetto di valutazione, 72 (67,3%) sono stati valutati con parere favorevole, 18 (16,7%) non sono stati approvati, 16 (15%) sono studi per i quali il CE ha espresso un parere sospensivo o una richiesta di approfondimenti ancora in attesa di risposta, 1 (1%) sono stati ritirati dallo sperimentatore dopo la valutazione del CE.

Dei 72 protocolli approvati, il 71% era no-profit ed il 29% profit.

Riguardo la tipologia di ricerca si evince che:

Tabella 4.

Tipologia di Studio	n° studi	%
Interventistico	46	43%
Osservazionale	56	52%
Tissutale	5	5%
Totale	107	100%

Nel dettaglio la ricerca riguarda:

Tabella 5.

Tipologia di Studio	n° studi	%
altro*	62	57%
chirurgia	5	5%
con dispositivo	5	5%
con farmaco	29	27%
con radiazioni	1	1%
Tissutale	5	5%
Totale	107	100%

* nella definizione di “altro” rientrano studi che trattano, ad esempio, valutazioni di scale, questionari, studi retrospettivi sulla gestione della malattia o sull’attività della U.O., studi genetici ecc...

Delle 29 ricerche con farmaco, 25 sono studi interventisti che si distribuiscono nelle fasi di sviluppo come segue:

Tabella 6.

Fase Clinica	n° studi	%
Fase II	5	20%
Fase III	15	60%
Fase IV	5	20%
Totale	25	100%

La successiva tabella dettaglia lo storico dell’attività di ricerca in AUSL di Bologna dal 2007 ad oggi suddividendola in ricerca no-profit e profit. Dal rapporto risulta come nel 2014 il numero di studi no-profit ha abbondantemente doppiato il numero delle ricerche profit.

Tabella 7.

Studi approvati	2007	2008	2009	2010	2011
No-profit	39	46	63	57	40
Profit	30	23	36	32	23
Rapporto	1.3	2	1.75	1.78	1.74
	2012	1° sem. 2013	2° sem.2013	2014	
No-profit	57	53	28	76	
Profit	31	15	9	31	
Rapporto	1.84	3.53	3.11	2.45	

1.3 Attività di ricerca nell'Azienda USL di Imola

I 16 protocolli di ricerca dell'Azienda USL di Imola sono così suddivisi:

- ❖ 11 (68.7%) sono protocolli che hanno coinvolto strutture dell'Azienda USL di Imola.
- ❖ 5 (31.3%) sono studi che hanno coinvolto centri sperimentali afferenti per competenza territoriale all'Azienda USL di Imola (ospedali privati, studi privati, strutture specialistiche accreditate, ecc...)

Dei 16 studi oggetto di valutazione, 12 (75%) sono stati valutati con parere favorevole, 1 (6.2%) non è stato approvato, 3 (18.8%) sono studi per i quali il CE ha espresso un parere sospensivo o una richiesta di approfondimenti ancora in attesa di risposta.

- Dei 12 protocolli approvati, l'87% era no-profit ed il 13% profit.

Riguardo la tipologia di ricerca si evince che:

Tabella 8.

Tipologia di Studio	n° studi	%
Interventistico	9	56%
Osservazionale	7	44%
Totale	16	100%

Nel dettaglio la ricerca riguarda:

Tabella 9.

Tipologia di Studio	n° studi	%
altro*	8	50%
chirurgia	1	6%
con dispositivo	2	13%
con farmaco	5	31%
Totale	16	100%

* nella definizione di "altro" rientrano studi che trattano, ad esempio, valutazioni di scale, questionari, studi retrospettivi sulla gestione della malattia o sull'attività della U.O., studi genetici ecc...

Delle 5 ricerche con farmaco, 3 sono studi interventisti che si distribuiscono nelle fasi di sviluppo come segue:

Tabella 10.

Fase Clinica	n° studi	%
Fase II	1	33%
Fase III	2	67%
Totale	3	100%

1.4 Approfondimento ai pareri del CE-BI

Questo paragrafo fornisce importanti informazioni riguardo i pareri del CE-BI. Il metodo che ha portato alla realizzazione delle successive tabelle e del grafico si è basato sull'esame, da parte della Segreteria, di tutti i pareri che presentano un'annotazione di qualsiasi tipo indirizzata allo sperimentatore o allo sponsor. Le annotazioni sono state quindi etichettate in base al contenuto attraverso l'utilizzo dei tag scelti per evidenziare le principali parole chiave che permettessero di capire il contenuto del parere. I tag utilizzati sono stati 27.

Tabella 11.

Tutti i pareri diversi dai "Favorevoli": Favorevoli con annotazioni, Sospesi, Non favorevoli	Frequenza	Percentuale
Analisi statistica	7	6,67%
Assenza del Comitato Indipendente	1	0,95%
Chiarimenti al protocollo	3	2,86%
Contratto	4	3,81%
Copertura dei costi	1	0,95%
Dimensione campionaria	7	6,67%
Durata della ricerca	1	0,95%
Eventi avversi	1	0,95%
Fornitura del farmaco	2	1,90%
Informazioni aggiuntive	4	3,81%
Mancanza di alcuni documenti non collegati al protocollo/partecipanti	1	0,95%
Metodologia della ricerca	16	15,24%
Modifica ai documenti collegati al protocollo	6	5,71%
Modifica ai documenti per i partecipanti	19	18,10%
Modifica al protocollo	1	0,95%
Modifica centro coordinatore	1	0,95%
Modifica della natura dello studio	1	0,95%
Polizza assicurativa	1	0,95%
Profit/noprofit	1	0,95%
Protocollo carente	6	5,71%
Quesito clinico	1	0,95%
Richiesti documenti integrativi	3	2,86%
Rilevanza scientifica della ricerca	12	11,43%
Seeding trial	1	0,95%
Selezione dei controlli	2	1,90%
Strumenti non idonei alla ricerca presentata	1	0,95%
Trattamento dei dati	1	0,95%

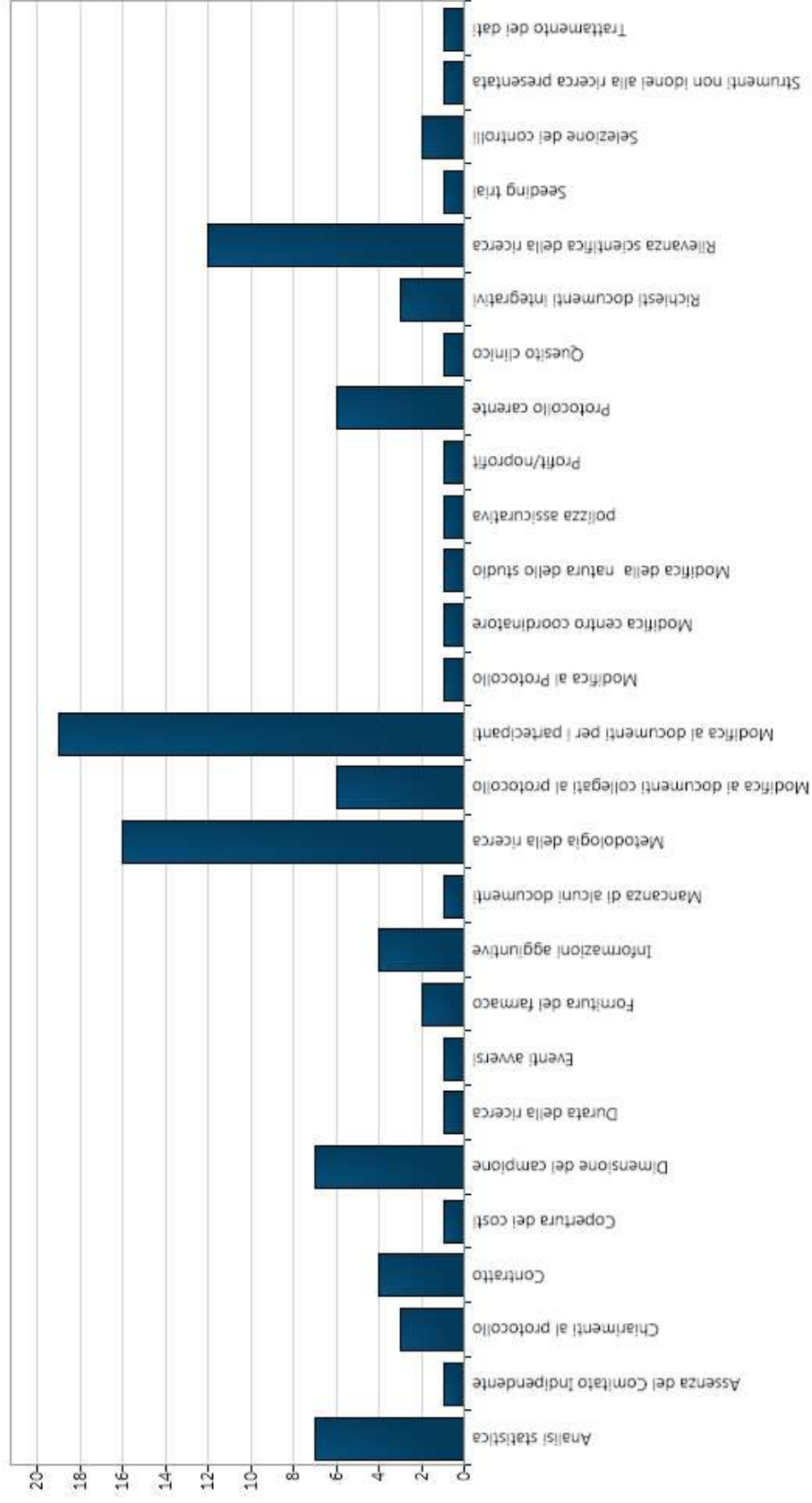


Grafico 2

Tabella 12.

Pareri Favorevoli con annotazioni	Frequenza	Percentuale
Dimensione del campione	1	5,56%
Modifica ai documenti collegati al protocollo	4	22,22%
Modifica ai documenti per i partecipanti	9	50,00%
Modifica centro coordinatore	1	5,56%
Richiesti documenti integrativi	2	11,11%
Trattamento dei dati	1	5,56%

Tabella 13.

Pareri Sospesi	Frequenza	Percentuale
Endpoint	1	1,69%
Analisi statistica	6	10,17%
Assenza del Comitato Indipendente	1	1,69%
Chiarimenti al protocollo	3	5,08%
Contratto	2	3,39%
Copertura dei costi	1	1,69%
Dimensione del campione	4	6,78%
Eventi avversi	1	1,69%
Fornitura del farmaco	1	1,69%
Informazioni aggiuntive	3	5,08%
Mancanza di alcuni documenti	1	1,69%
Metodologia della ricerca	6	10,17%
Modifica ai documenti collegati al protocollo	2	3,39%
Modifica ai documenti per i partecipanti	11	18,64%
Modifica al Protocollo	1	1,69%
Modifica della natura dello studio	1	1,69%
polizza assicurativa	1	1,69%
Profit/noprofit	1	1,69%
Protocollo carente	4	6,78%
Quesito clinico	1	1,69%
Richiesti documenti integrativi	1	1,69%
Rilevanza scientifica della ricerca	4	6,78%
Selezione dei controlli	2	3,39%

Tabella 14.

Pareri Non Favorevoli	Frequenza	Percentuale
Analisi statistica	1	3,57%
Contratto	2	7,14%
Dimensione del campione	2	7,14%
Durata della ricerca	1	3,57%
Fornitura del farmaco	1	3,57%
Informazioni aggiuntive	1	3,57%
Metodologia della ricerca	10	35,71%
Protocollo carente	1	3,57%
Rilevanza clinica della ricerca	1	3,57%
Rilevanza scientifica della ricerca	6	21,43%
Seeding trial	1	3,57%
Strumenti non idonei alla ricerca presentata	1	3,57%

SECONDA PARTE

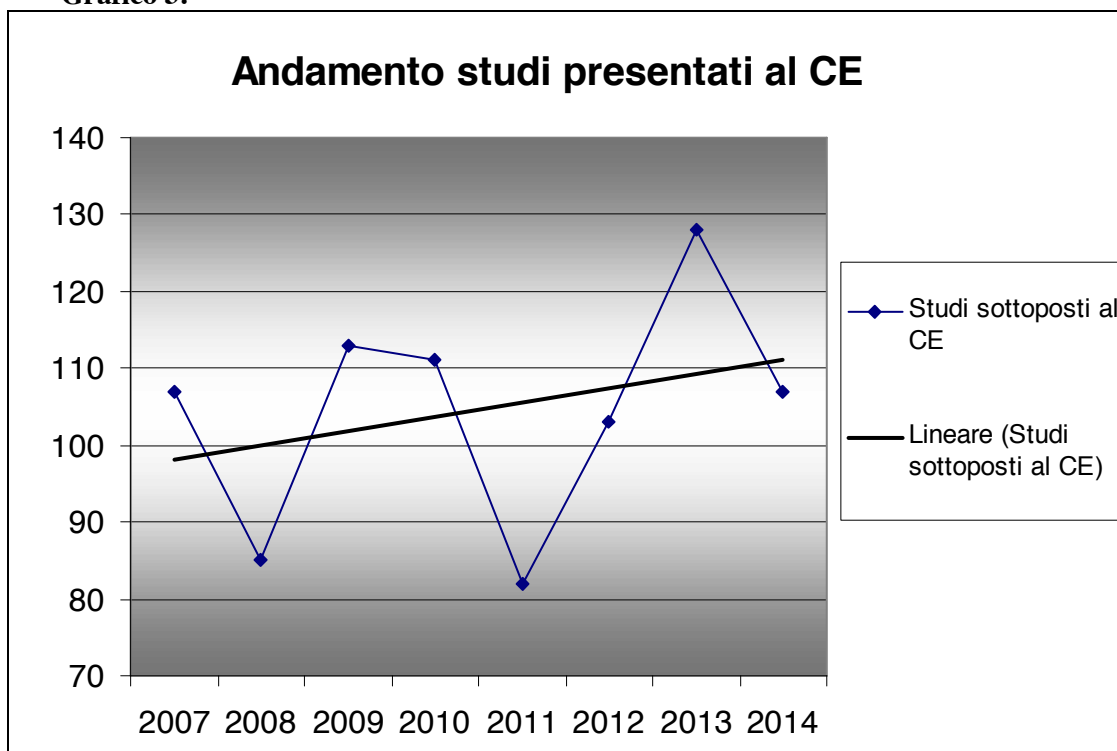
La ricerca nel Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola Azienda USL di Bologna

2. Analisi dei dati da Aprile 2007 a Dicembre 2014 in AUSL di Bologna

L'andamento degli studi negli anni 2007-2011 è stato fluttuante, con un calo importante negli anni 2008 e 2011 ed un picco invece negli anni 2009 e 2010. Nel 2012 e il 2013 si è osservato un netto incremento degli studi presentati al Comitato.

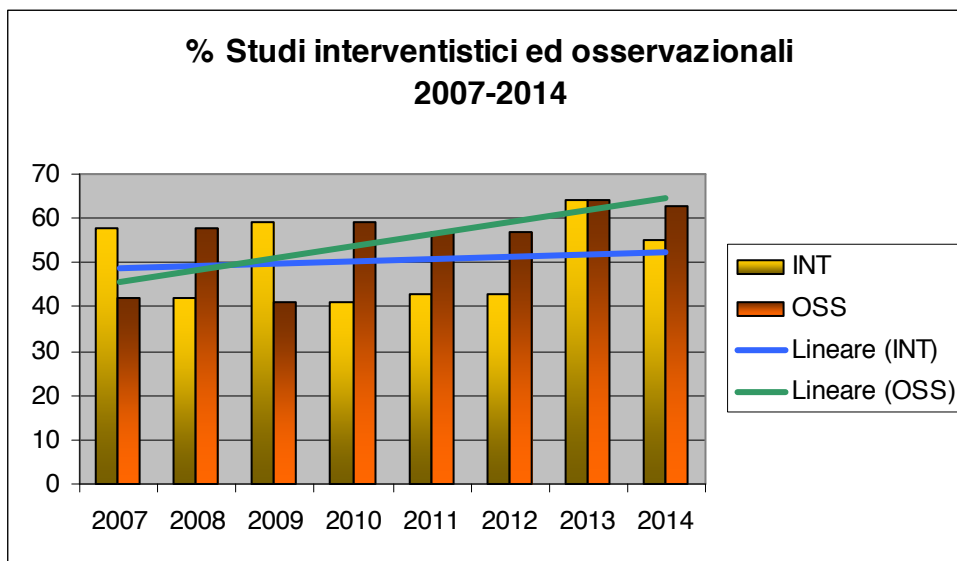
Il 2014 è stato un anno di transizione a causa della riorganizzazione dei Comitati Etici in Italia e nell'AUSL di Bologna l'assenza di un Comitato Etico nei primi 4 mesi dell'anno ha molto probabilmente scoraggiato gli sponsor nella sottomissione dei protocolli di ricerca.

Grafico 3.



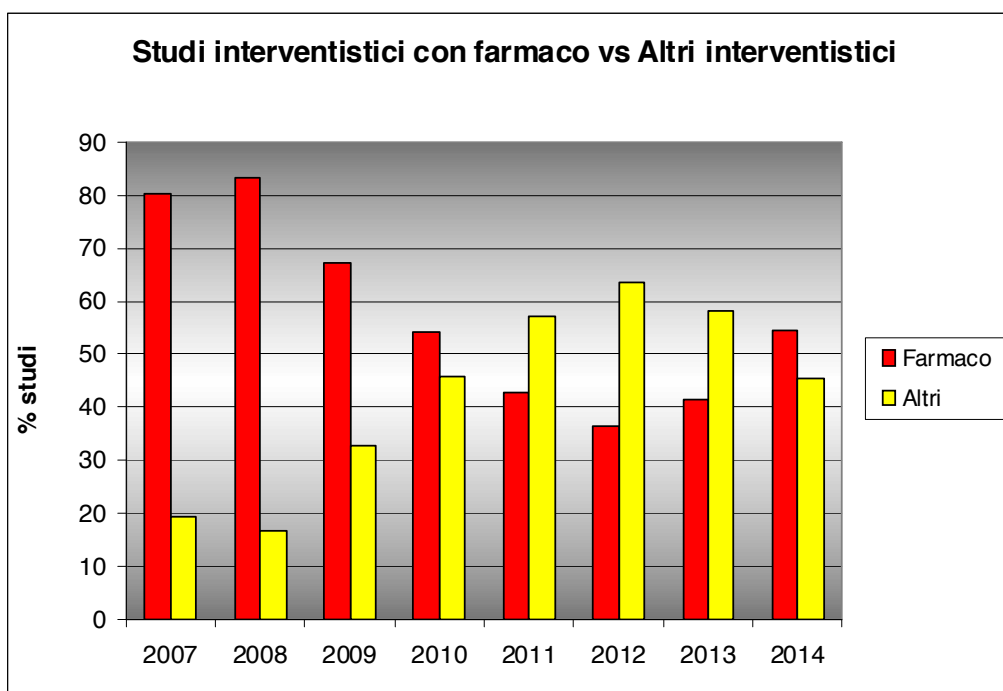
Sull'intero periodo analizzato (8 anni), si osserva un costante aumento degli studi osservazionali rispetto alle ricerche interventistiche.

Grafico 4.



Osservando il dettaglio degli studi interventistici con farmaco si nota che gli stessi sono progressivamente e costantemente diminuiti a favore di quelli interventistici di altra natura fino al 2013, nel corso del 2014 si è osservata un'inversione di tendenza, sono infatti 25 le ricerche interventistiche con farmaco rispetto alle 21 ricerche interventistiche di altra natura. Le informazioni del 2014 sembrano inoltre confermare la tendenza dal 2012 ad oggi alla riduzione delle ricerche interventistiche di altra natura sottoposte al Comitato Etico (colonne gialle del grafico).

Grafico 5.

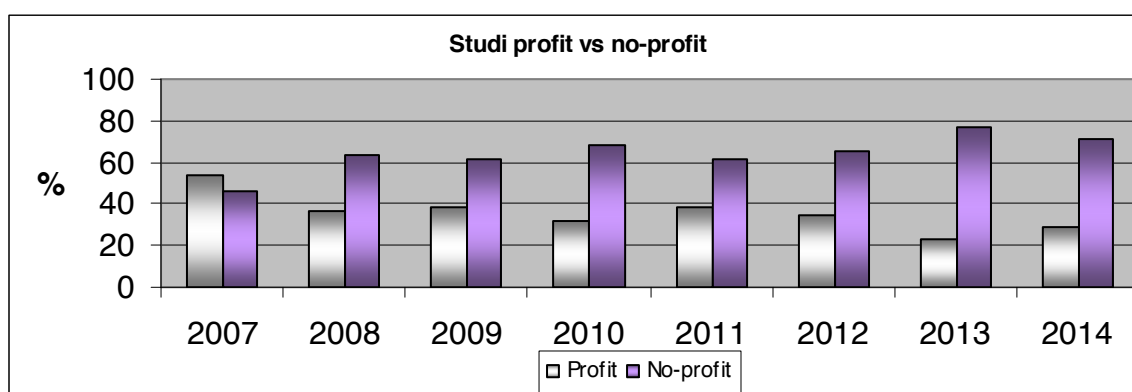


Rispetto invece alla natura profit/no-profit degli studi, i dati analizzati suggeriscono le ulteriori seguenti considerazioni:

- nel corso degli anni si è osservato un costante aumento degli studi no-profit accompagnato da una diminuzione di quelli profit;
- gli anni 2010, 2012 e 2013 hanno visto un vistoso aumento degli studi no-profit rispetto agli altri anni.

Rispetto allo scorso anno il 2014 si è caratterizzato per una netta riduzione del divario tra la ricerca profit e no-profit, infatti ogni due ricerche presentate una era profit rispetto al 2013 dove ogni quattro ricerche no-profit solo una era profit.

Grafico 6



Le successive tabella descrivono nel dettaglio come gli studi interventistici con farmaco si distribuiscono sia rispetto alla natura profit/no profit sia rispetto alla fase dello studio.

Tabella 15

2007 – 2012				
	No-profit		Profit	
	N° studi	%	N° studi	%
Fase I	0		2	1,5
Fase I/II	0		1	0,7
Fase II	9	15,8	30	22,6
Fase II/III	0		2	1,5
Fase III	34	59,6	89	66,9
Fase IV	14	24,6	9	6,8
Totale	57	100	133	100

Tabella 16

2013				
	No-profit		Profit	
	N° studi	%	N° studi	%
Fase I	0		1	5
Fase I/II	0		0	
Fase II	4	50	3	13

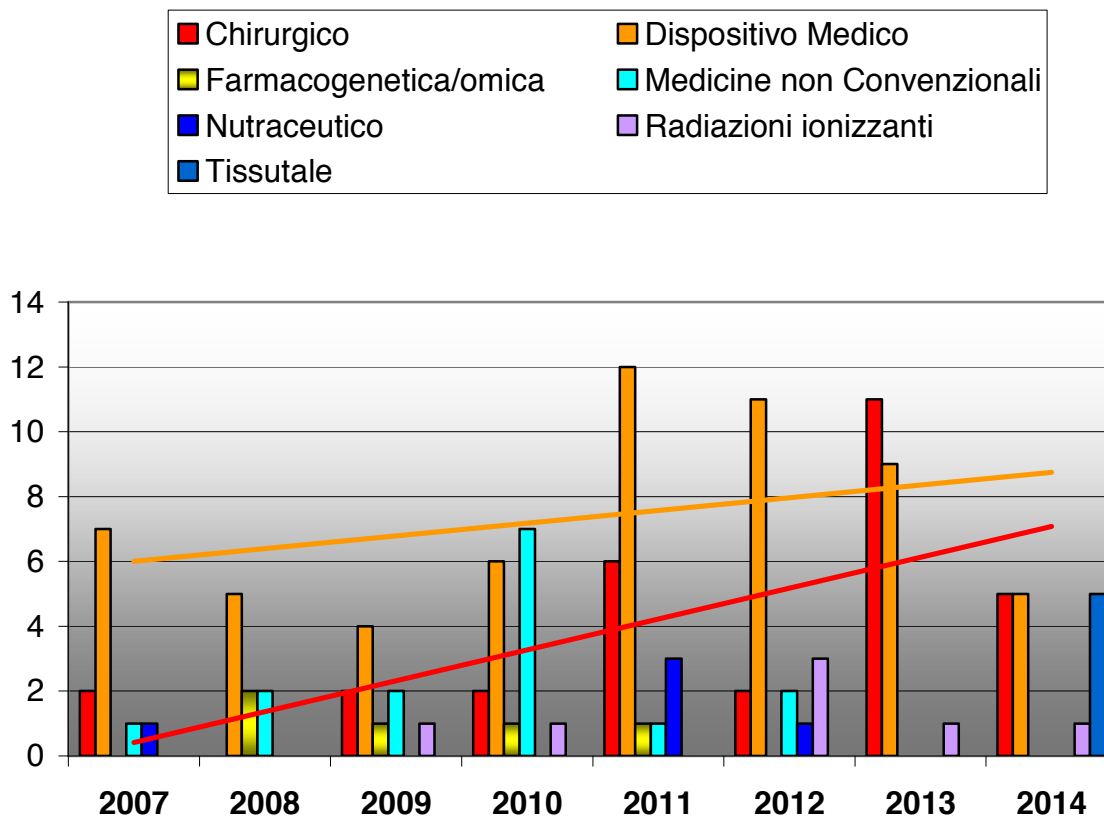
Fase II/III	0		0	
Fase III	2	25	17	77
Fase IV	2	25	1	5
Totale	8	100	11	100

Tabella 17

	2014			
	No-profit		Profit	
	N° studi	%	N° studi	%
Fase I	0		0	
Fase I/II	0		0	
Fase II	0		5	23,8
Fase II/III	0		0	
Fase III	2	50	13	61,9
Fase IV	2	50	3	14,3
Totale	4	100	21	100

Stratificando i protocolli relativi alle tipologie di ricerca (ad esclusione degli studi con farmaco e degli studi che rientrano nella definizione di “altro”), si rileva fino al 2013 un tendenza costante all’aumento sia degli studi con dispositivo medico sia degli studi chirurgici.

Grafico 7



Per quanto concerne i tempi di valutazione dei protocolli di ricerca dal data di avvio istruttoria (data nella quale la documentazione è consegnata completa alla segreteria), dalla tabella seguente si rileva che nel corso degli anni le tempistiche sono rimaste sostanzialmente costanti e mediamente in linea con quanto previsto dalla legge.

Tenuto conto che il CE-BI si è insediato il 1 aprile 2014, questa data è stata assegnata a tutte le ricerche ricevute complete prima dell'insediamento del Comitato.

Tabella 18

	Media giorni istruttoria
2007 apr-dic	
<i>Studio interventistico</i>	31
<i>Osservazionale</i>	37
<i>Pre-clinico</i>	2
2008	
<i>Studio interventistico</i>	29
<i>Osservazionale</i>	30
2009	
<i>Studio clinico randomizzato</i>	35
<i>Osservazionale</i>	33
2010	
<i>Studio interventistico</i>	33
<i>Osservazionale</i>	33
2011	
<i>Studio interventistico</i>	27
<i>Osservazionale</i>	28
2012	
<i>Studio interventistico</i>	30
<i>Osservazionale</i>	27
2013	
<i>Studio interventistico</i>	30
<i>Osservazionale</i>	31
2014	
<i>Studio interventistico</i>	36
<i>Osservazionale</i>	36

Nel 2014, le entrate per studi ed emendamenti valutati dal CE-BI sono state quelle riportate nella tabella sottostante

Tabella 19

	2014
Studi ed emendamenti	133.200,00

ALLEGATO I – Ulteriori analisi sullo storico della ricerca

Tabella 20. Numero e tipologia studi sottoposti al Comitato Etico

	2007 ¹ (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2007-2014
Studi interventistici	61 (57)	36 (42)	67 (59)	46 (41)	35 (43)	44 (43)	64 (50)	46 (43)	399 (47)
Studi osservazionali	45 (42)	49 (58)	46 (41)	65 (59)	47 (57)	59 (57)	64 (50)	56 (52)	431 (52)
Studi pre-clinici	1 (1)	0	0	0	0	0	0	5 (5)	6 (1)
Totale	107	85	113	111	82	103	128	107	836
Studi monocentrici	13 (12)	11 (13)	20 (18)	16 (14)	18 (22)	32 (31)	53 (41)	46 (43)	209 (25)
Studi multicentrici	94 (88)	74 (87)	93 (82)	95 (86)	64 (78)	71 (69)	75 (59)	61 (57)	627 (75)
Totale	107	85	113	111	82	103	128	107	836
Studi approvati	69 (81)	69 (93)	99 (91)	99 (96)	63 (94)	90 (87)	106 (83)	72 (67)	667 (80)
Studi non approvati	16 (19)	5 (7)	10 (9)	4 (4)	4 (6)	4 (4)	10 (7)	18 (17)	71 (8)
Studi ritirati, senza risposta	22	11	4	8	15	9 (9)	12 (10)	17 (16)	98 (12)
Totale studi	107	85	113	111	82	103	128	107	836

Tabella 21. Tipologia dei trattamenti in studio

	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2007-2014 (%)
Chirurgico	2 (2)	0	2 (2)	2 (2)	5 (6)	2 (2)	12 (10)	5 (5)	31 (4)
Dispositivo Medico	7 (7)	4 (5)	5 (4)	7 (6)	9 (11)	11 (11)	9 (7)	5 (5)	57 (7)
Farmaco	67 (63)	42 (49)	58 (51)	53 (48)	30 (37)	27 (26)	34 (27)	29 (27)	340 (41)
Farmacogenetica/omica	0	2	1	1	1	0	0	0	5 (1)
Medicine non Convenzionali	1	2	2	8 (7)	1	2 (2)	0	0	16 (2)
Nutraceutico	1	0	0	0	2	1 (1)	0	0	4 (0.5)
Radiazioni ionizzanti	0	0	1	1	0	3 (3)	1 (1)	1 (1)	7 (1)
Con vaccino	n-d	n-d	n-d	n-d	n-d	1 (1)	3 (2)	0	4 (0.5)
Senza farmaco/Altro	29 (27)	35 (41)	44 (39)	39 (35)	34 (42)	56 (54)	68 (53)	67 (62)	372 (44)
Totale	107	85	113	111	82	103	128	107	836

¹ Nel presente rapporto, i dati relativi all'anno 2007 si riferiscono al periodo aprile – dicembre

Tabella 22. Natura dello studio interventistica con farmaco vs studi interventistici con altri trattamenti

Interventistici	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)
Con farmaco	49 (80)	30 (83)	45 (67)	25 (54)	14 (43)	19 (43)	29 (45)	25 (54)
Altri	12 (20)	6 (17)	22 (33)	21 (46)	21 (57)	25 (57)	35 (55)	21 (45)
Totale studi interventistici	61	36	67	46	35	44	64	46

Tabella 23. Natura profit o no-profit degli studi sottoposti al CE

	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2007-2014 (%)
Profit	58 (54)	31 (37)	43 (38)	35 (31)	30 (37)	36 (35)	33 (26)	31 (29)	297 (36)
No-profit	49 (46)	54 (63)	70 (62)	76 (69)	52 (63)	67 (65)	95 (74)	76 (71)	538 (64)
Totale	107	85	113	111	82	103	128	107	836

Tabella 24. Natura dello studio (profit/no-profit) vs parere CE

2007	Favorevole	Non Favorevole	Ritirato	Stand-by	TOTALE
No-profit	39	2	4	4	49
Riga %	80	4	8	8	100
Colonna %	57	13	33	67	46
Profit	30	14	12	2	58
Riga %	52	24	21	3	100
Colonna %	44	88	67	33	54
TOTALE	69	16	16	6	107
Riga %	65	15	15	6	100
2008	Favorevole	Non Favorevole	Ritirato	Stand-by	TOTALE
No-profit	46	1	4	3	54
Riga %	85	2	7	6	100
Colonna %	67	20	50	100	64
Profit	23	4	4	0	31
Riga %	74	13	13		100
Colonna %	33	80	50		37
TOTALE	69	5	8	3	85
Riga %	81	6	10	4	100
2009	Favorevole	Non Favorevole	Ritirato	Stand-by	TOTALE
No-profit	63	3	0	4	70
Riga %	90	4		6	100
Colonna %	64	30		100	62
Profit	36	7	0	0	43
Riga %	84	16			100
Colonna %	36	70			38
TOTALE	99	10	0	4	113
Riga %	88	9		4	100
2010	Favorevole	Non Favorevole	Ritirato	Stand-by	TOTALE
No-profit	67	2	2	5	76
Riga %	87	3	3	7	100
Colonna %	68	50	68	100	69
Profit	32	2	1	0	35
Riga %	91	6	3		100
Colonna %	32	50	33		31
TOTALE	99	4	3	5	111
Riga %	88	4	3	5	100
2011	Favorevole	Non Favorevole	Ritirato	Stand-by	TOTALE
No-profit	40	0	0	12	52
Riga %	77			23	100
Colonna %	64			86	63
Profit	23	4	1	2	30
Riga %	77	13	3	7	100
Colonna %	37	100	100	14	37
TOTALE	63	4	1	14	82
Riga %	77	5	1	17	100
2012	Favorevole (%)	Non Favorevole (%)	Ritirato	Stand-by (%)	TOTALE
No-profit	57 (65)	2 (50)	1	7 (78)	67 (65)
Profit	31 (35)	2 (50)	1	2 (22)	36 (35)
TOTALE	88	4	2	9	103
2013	Favorevole (%)	Non Favorevole (%)	Ritirato	Stand-by (%)	TOTALE
No-profit	81 (86)	4 (5)	1	8 (8)	94 (73)
Profit	25 (74)	6 (18)	0	3 (8)	34 (27)
TOTALE	106	10	1	11	128
2014	Favorevole (%)	Non Favorevole (%)	Ritirato	Stand-by (%)	TOTALE
No-profit	58 (79)	5 (27)	0	13 (87)	76 (73)
Profit	15 (21)	13 (73)	0	3 (13)	31 (27)
TOTALE	73	18	0	15	107

Tabella 25. Revisione nota informativa al consenso informato

	Studi interventistici (%)	Studi osservazionali (%)	Studi preclinici
2007			
Numero studi	61	45	1
Richiesta revisione	27 (44)	20 (44)	1
Non richiesta revisione	15	14	0
Non applicabile	19	11	0
2008			
Numero studi	36	49	
Richiesta revisione	26 (72)	28 (57)	
Non richiesta revisione	6	17	
Non applicabile	4	4	
2009			
Numero studi	67	46	
Richiesta revisione	34 (51)	24 (52)	
Non richiesta revisione	29	17	
Non applicabile	4	5	
2010			
Numero studi	46	65	
Richiesta revisione	17 (37)	19 (29)	
Non richiesta revisione	19	34	
Non applicabile	10	12	
2011			
Numero studi	35	47	
Richiesta revisione	18 (51)	12 (26)	
Non richiesta revisione	17 (49)	23 (49)	
Non applicabile	0	12 (26)	
2012			
Numero studi	44	59	
Richiesta revisione	25 (57)	20 (34)	
Non richiesta revisione	19 (43)	39 (66)	
2013			
Numero studi	64	64	
Richiesta revisione	22 (34)	10 (15)	
Non richiesta revisione	42 (64)	54 (85)	
2014			
Numero studi	46	56	5
Richiesta revisione	18 (39)	10 (18)	2 (40)
Non richiesta revisione	28 (61)	46 (82)	3 (60)

Tabella 26. Numero di audizioni del Comitato Etico

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Audizioni	37	21	27	11	9	6	9	5
Non auditi	60	58	83	77	60	97	119	102
Non applicabile	10	6	3	23	13	0	0	0
Totale	107	85	113	111	82	103	128	107

Tabella 27. Numero di emendamenti per seduta e numero di prese d'atto per seduta

	2007 media	2008 media	2009 media	2010 media	2011 media	2012 media	2013 media	2014 media
Emendamenti per seduta	3	4	5	8	6	4	8	9
Range emendamenti	0-5	1-7	2-7	3-23	1-12	2-9	5-9	2-13
Prese d'atto per seduta	23	31	29	40	27	40	35	37
Range prese d'atto	18-28	17-49	21-45	24-82	14-36	19-80	23-47	18 - 146

Tabella 28. Centri sperimentali coinvolti - Anno 2014

Centro sperimentale	Studi presentati	Percentuale di studi rispetto al totale
AUSL DI BOLOGNA - ORDINE FARMACISTI	1	0,93%
CLINICA PRIVATA	7	6,54%
DIP. CHIRURGICO	2	1,87%
DIP. EMERGENZA	6	5,61%
DIP. IGIENICO ORGANIZZATIVO	1	0,93%
DIP. MATERNO INFANTILE	1	0,93%
DIP. MEDICO	15	14,02%
DIP. ONCOLOGICO	17	15,89%
DIP. SERVIZI	5	4,67%
DIP.DI SALUTE MENTALE E DIPEND.PATOLOGICHE	3	2,80%
DIPARTIMENTO CURE PRIMARIE	5	4,67%
DIPARTIMENTO DI SANITA' PUBBLICA	4	3,74%
IRCCS SCIENZE NEUROLOGICHE	30	28,04%
UNIVERSITA DEGLI STUDI DI BOLOGNA	10	9,35%
TOTAL	107	

**ATTIVITA' DI RICERCA
NEL COMITATO ETICO INTERAZIENDALE BOLOGNA-IMOLA
Gennaio – Dicembre 2015**

A cura di Corrado Iacono e Renata Mesirca
Marzo 2016

Premessa	pag 2
PARTE PRIMA – La ricerca del Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola	
1. Valutazione di protocolli di ricerca e analisi dei dati	pag 4
1.1 Dati relativi all'anno 2015	pag 4
- Grafico 1: Attività CE-BI – anno 2015	pag 4
- Grafico 2: Attività CE-BI – anno 2015 – AUSL Bologna	pag 5
- Grafico 3: Attività CE-BI – anno 2015 – AUSL Imola	pag 5
1.2 Attività di ricerca nell'Azienda USL di Bologna	pag 8
- Tabella 1: Studi profit/no profit – AUSL Bologna	pag 9
- Grafico 4: Andamento studi profit/no profit	pag 9
1.3 Attività di ricerca nell'Azienda USL di Imola	pag 10
SECONDA PARTE – La ricerca nel Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola - Azienda USL di Bologna	
2. Analisi dei dati da Aprile 2007 a Dicembre 2015 in AUSL di Bologna	pag 11
- Grafico 5: Andamento studi presentato al CE	pag 11
- Grafico 6: % degli studi interventisti ed osservazionali	pag 12
- Grafico 7: studi interventisti con farmaco vs altri interventistici	pag 12
- Grafico 8: studi profit vs no-profit	pag 13
- Tabella 2: distribuzione studi vs fase vs profit/no-profit – 2007-2013	pag 13
- Tabella 3: distribuzione studi vs fase vs profit/no-profit – 2014-2015	pag 13
- Grafico 9: studi diversi dagli interventistici con farmaco	pag 14
- Tabella 4: Media giorni istruttoria CE	pag 15
- Tabella 5: Entrate Comitato Etico, anno 2015	pag 15
Allegato I – Ulteriori analisi sullo storico della ricerca	
- Tabella 6: Numero e tipologia studi sottoposti al Comitato Etico	pag 16
- Tabella 7: Tipologia dei trattamenti in studio	pag 16
- Tabella 8: Natura studio interventistica con farmaco vs studi interventistici altri trattamenti	pag 17
- Tabella 9: Natura profit o no-profit degli studi sottoposti al CE	pag 17
- Tabella 10. Natura dello studio (profit/no-profit) vs parere CE	pag 18
- Tabella 11. Revisione nota informativa al consenso informato	pag 19
- Tabella 12. Numero di audizioni del Comitato Etico	pag 20
- Tabella 13. Numero di emendamenti per seduta e numero di prese d'atto per seduta	pag 20
- Tabella 14. Centri sperimentali coinvolti - Anno 2015	pag 21

1. Premessa

Il 2015 è stato un anno di importanti novità per la ricerca clinica ed in particolare per le sperimentazioni sui farmaci. La pubblicazione in GU Europea, il 28 maggio 2014, del Nuovo Regolamento 536/2014 che abroga la Direttiva 2001/20/EC ha avviato un processo di grande fermento tra i Comitati Etici, caratterizzato da dibattiti, partecipazioni a tavoli di lavoro regionali e nazionali e da momenti di confronto con l'Autorità Competente (AIFA). L'AIFA, per il tramite del suo Direttore, Luca Pani, non ha mancato di esprimere in più occasioni il proprio apprezzamento a quanto indicato nel Nuovo Regolamento circa il futuro dei Comitati Etici. Il documento obbliga infatti ogni singolo Stato Membro a dotarsi di un Comitato Etico per la revisione etica delle sperimentazioni cliniche (art. 4) ed è certo che in Italia la rete dei Comitati Etici dovrà essere riorganizzata anche per ottemperare alle tempistiche di valutazione previste dal Regolamento.

Il 30 Novembre 2015 AIFA ha convocato i referenti di ogni Regione e per ogni Regione i referenti di massimo tre Comitati Etici (per la RER sono stati convocati Reggio Emilia, l'IRST-Meldola e il Policlinico S.Orsola) per illustrare il progetto pilota VHP (Voluntary Harmonisation Procedure) che consente di valutare, in tempi pre-fissati a livello europeo, le sperimentazioni cliniche da presentare successivamente a livello nazionale ai fini dell'autorizzazione. AIFA ha richiesto ad ogni Regione di segnalare i Comitati Etici disponibili a prendere parte alla VHP e in RER tutti i Comitati Etici hanno aderito. La procedura VHP prevede:

1. La scelta dello Stato Membro Relatore e dell'unico Comitato Etico (CE) da parte dello Sponsor;
2. La presa in carico della pratica da parte del CE entro 5 giorni. Se il CE scelto dallo Sponsor non dovesse accettare, la procedura VHP è completata solo dall'AIFA;
3. La compilazione del modulo VHP dal CE entro 20 giorni;
4. L'invio del modulo ad AIFA che, entro 5 giorni, acclude la propria valutazione e trasmette il parere VHP allo sponsor. L'esito può essere:
 - VHP approvable
 - VHP approvable with conditions
 - VHP to be rejected
5. Indipendentemente dall'esito, lo Sponsor rimane libero di presentare, ai fini della valutazione nazionale, la richiesta di parere per lo studio sottomesso via VHP.

E' importante sottolineare come la procedura VHP, per il momento, si aggiunge e non sostituisce il percorso di valutazione nazionale che prevede il passaggio dall'OsSC, la scelta del CE per il centro coordinatore e dei CE per i collaboratori.

Questa sarà la seconda riorganizzazione dei CE negli ultimi anni, dopo quella voluta dall'Ex Ministro Balduzzi (Legge 189/2012 - decreto 158/2012) che ha ridotto notevolmente il numero dei CE nazionali (oggi 96 – Fonte Registro Nazionale dei Comitati Etici - AIFA).

Il Regolamento non entra nel merito della gestione di tutta quella grande fetta di studi clinici che non riguardano le sperimentazioni cliniche con farmaco, pertanto è prevedibile che nulla cambi rispetto ai processi di valutazione per gli studi interventistici senza farmaco e osservazionali.

A fine 2015 è stato riattivato il tavolo di lavoro regionale delle segreterie tecnico-scientifiche con lo scopo di uniformare, attraverso regolamenti e linee guida, alcuni aspetti critici che nel corso degli anni si sono più volte palesati nell'attività dei CE.

Focus del rapporto è l'attività del *Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola (CE-BI)* nel 2015.

Tenuto conto del carattere interaziendale del Comitato Etico e che lo storico delle informazioni in possesso della Segreteria riguardano esclusivamente la ricerca nell'Azienda USL di Bologna, il presente rapporto è diviso in due parti:

- La prima è relativa ai dati di tutti gli studi clinici di competenza del CE-BI (AUSL di Bologna e AUSL di Imola) trattati sia in forma aggregata sia per AUSL di competenza.
- La seconda è relativa all'attività di ricerca condotta nell'Azienda USL di Bologna dal 2007 ad oggi.

Per mettere a punto il presente rapporto si è fatto ricorso alla banca dati sugli studi e le richieste al CE che è stata perfezionata dalla Segreteria Tecnico-Scientifica in collaborazione con l'UOC Governo Clinico E Sistema Qualità dell'Azienda USL di Bologna.

Tutti gli studi arrivati alimentano la banca dati del CE, la banca dati aziendale e regionale per la ricerca condivisa con i responsabili dell'Amministrazione.

PRIMA PARTE

La ricerca nel Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola

1. Valutazione di protocolli di ricerca e analisi dei dati

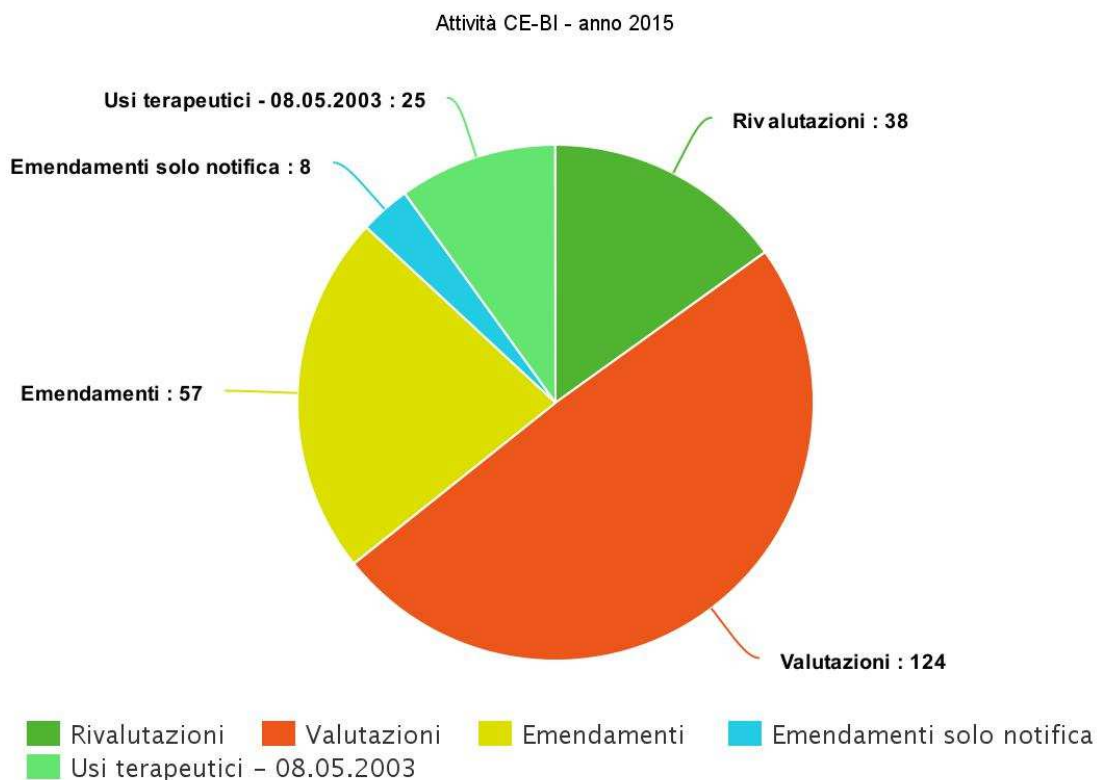
1.1 Dati relativi all'anno 2015.

Nel 2015 il CE-BI si è riunito in seduta plenaria secondo il seguente calendario:

15 gennaio
19 febbraio
19 marzo
23 aprile
25 giugno
16 luglio
17 settembre
15 ottobre
19 novembre
16 dicembre

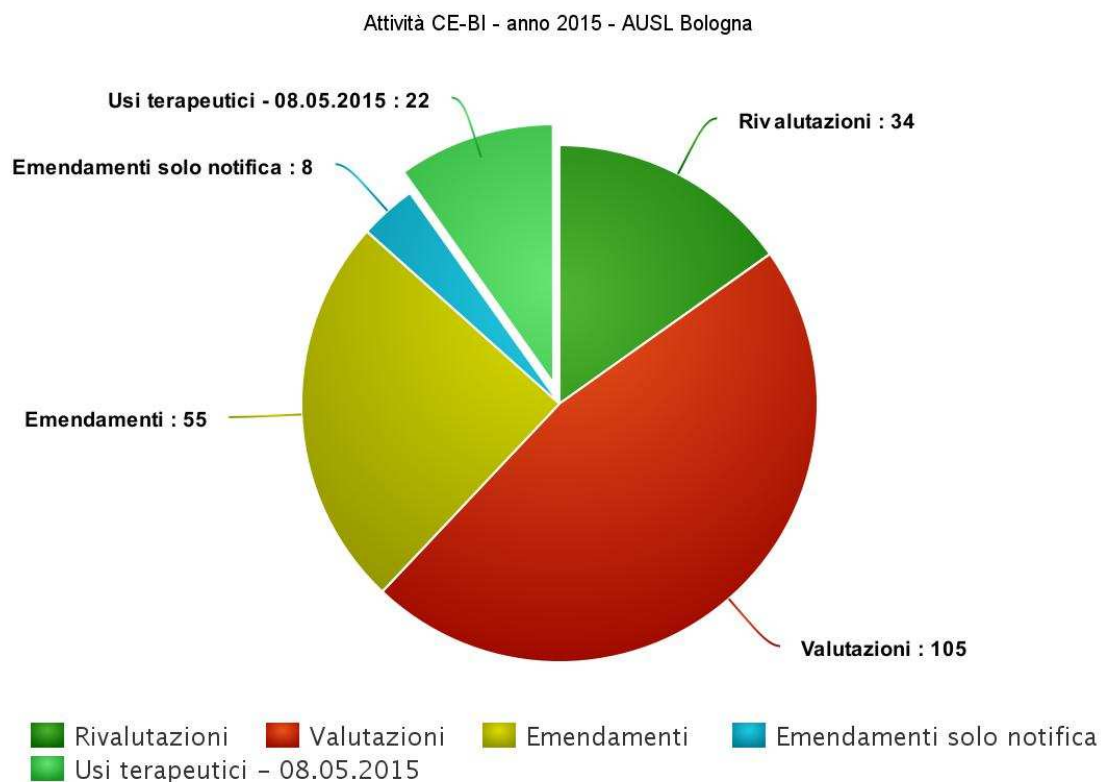
Nel corso di questo anno sono stati valutati complessivamente **252** tra studi, emendamenti, rivalutazioni di precedenti parere e usi terapeutici, così suddivisi (le etichette del grafico rispecchiano la suddivisione delle attività utilizzata dal CE-BI durante la riunione):

Grafico 1



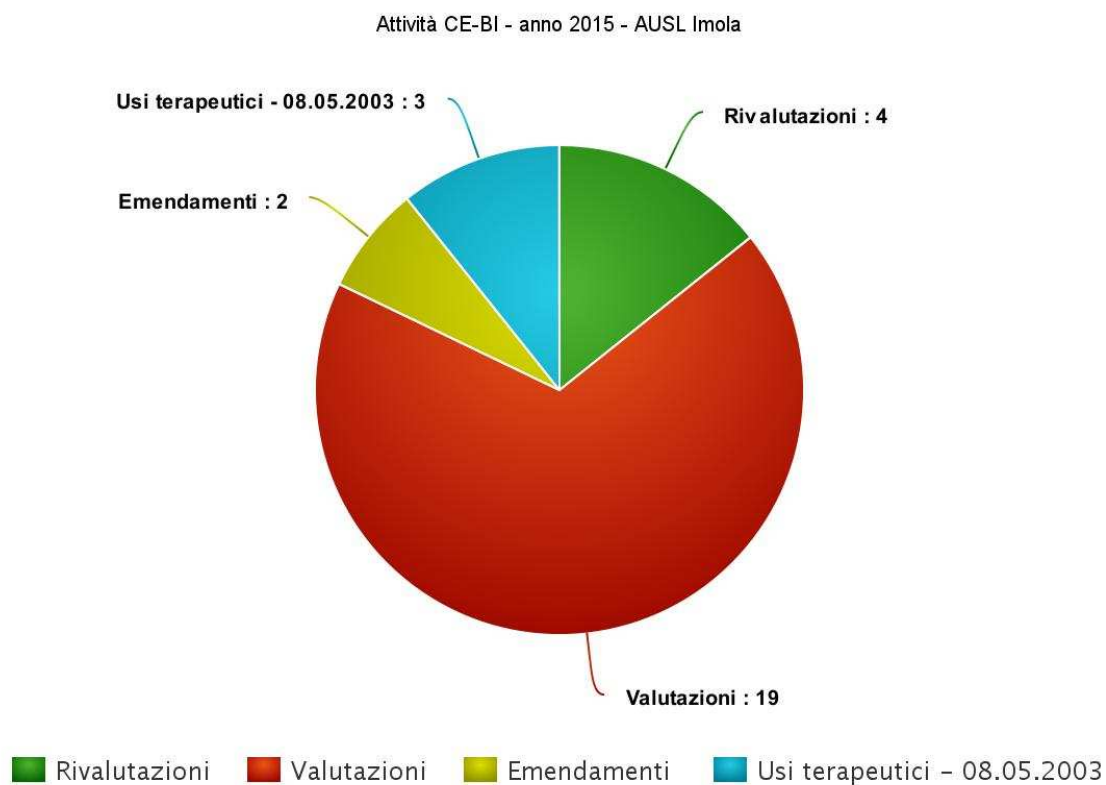
Per l'Azienda USL di Bologna:

Grafico 2



Per l'AUSL di Imola:

Grafico 3



Di seguito sono riportati le valutazioni relative l'esito finale della valutazione degli studi, non sono parte di questo paragrafo le considerazioni riguardo gli eventuali passaggi intermedi dovuti all'espressione di pareri sospesi e/o favorevoli condizionati ad alcune modifiche o precisazioni. Potete trovare questo approfondimento nella pagina successiva.

Dei **124** studi oggetto di valutazione, **104** (83,9%) sono stati valutati con parere favorevole, **14** (11,3%) non sono stati approvati, **3** (2,4%) sono studi per i quali il CE ha espresso un parere sospensivo e **3** (2,4%) sono studi per i quali il CE ha espresso una richiesta di approfondimenti ancora in attesa di risposta.

Inoltre, **46** studi (37,1%) erano ricerche monocentriche e **78** (62,9%) studi multicentrici. Nella ricerca multicentrica l'Azienda USL di Bologna ha svolto il ruolo di centro coordinatore per 18 studi sia di tipo interventistico sia di tipo osservazionale, l'Azienda USL di Imola per 1 studio.

Riguardo la tipologia di ricerca, sul totale del **124** studi valutati, si evince che:

- **58** (46,8%) sono studi interventistici, così suddivisi:
 - studi con farmaco (**28**),
 - studi con dispositivi (**8**),
 - studi di chirurgia (**2**),
 - altro (**20**; nella definizione di "Altro" rientrano studi che trattano, ad esempio, valutazioni di scale, questionari, studi retrospettivi sulla gestione della malattia o sull'attività della U.O., studi genetici ecc...);
- **66** (53,2%) sono studi osservazioni, così suddivisi:
 - studi con farmaco (**10**),
 - studi con dispositivi (**3**),
 - studi di chirurgia (**1**),
 - altro (**52**).

Ricerche interventistiche con farmaco

I **28** studi interventisti con farmaco si distribuiscono nelle fasi di sviluppo come segue:

- Fase I (**1**)
- Fase II (**5**)
- Fase III (**22**)

Dei **104** protocolli approvati, 78 (75%) sono no-profit e 26 (25%) profit.

Di seguito si descrive più nel dettaglio l'attività di valutazione del CE-BI, esaminando i singoli studi, raccogliendo informazioni sull'esito dei diversi passaggi al CE fino all'esito finale. Ciò ha consentito di ricavare importanti informazioni circa le tempistiche di valutazione, la qualità degli studi presentati, la gestione dei pareri da parte della segreteria ecc...

Dei **124** studi presentati:

- **63** (50,8%) hanno ricevuto un esito conclusivo al primo passaggio dal CE-BI:
 - **52** (82,5%) hanno ricevuto parere favorevole;
 - **11** (17,5%) hanno ricevuto parere non favorevole.
- **55** (44,4%) sono stati valutati dal CE-BI almeno due volte con i seguenti esiti:
 - Primo passaggio: **31** (56,4%) sono stati valutati con parere favorevole condizionato, **24** (43,6%) con parere sospeso;
 - Secondo passaggio: **47** (85,5%) sono stati rivalutati con parere favorevole, **5** (9%) parere sospesi sono stati rivalutati con parere favorevole condizionato, **3** (5,5%) con parere non favorevole;
 - Le **5** ricerche valutate al secondo passaggio con parere favorevole condizionato sono state approvate con parere favorevole.

Nei rimanenti **6** casi (4,8%), il CE è ancora in attesa del primo riscontro da parte dello sperimentatore, di questi:

- **3** hanno ricevuto parere sospeso;
- **3** hanno ricevuto parere favorevole condizionato.

Tempistiche di attività del CE e della Segreteria.

Le tempistiche legate all'attività del CE e della Segreteria sono utili indici per comprendere il livello di efficienza globale del CE-BI. Di seguito, sono forniti i tempi relativi all'attività del CE (giorni trascorsi tra la data di arrivo della documentazione completa in segreteria e la data della seduta in cui lo studio è stato discusso) e all'operato della segreteria (giorni trascorsi tra la data della seduta e la data di invio del parere allo sperimentatore principale).

L'attività del CE si svolge in media in **41** giorni con un range che va dai 3 ai 93 giorni.

La segreteria ha trasmesso il parere allo sperimentatore principale in media **12** giorni dopo la seduta con un range che va dai 2 ai 26 giorni.

1.2 Attività di ricerca nell'Azienda USL di Bologna

I **105** protocolli di ricerca dell'Azienda USL di Bologna sono così suddivisi:

- ❖ **96** (91,4%) sono protocolli che hanno coinvolto strutture dell'Azienda USL di Bologna:
 - **51** (il 53,1% di 96) sono studi condotti presso 34 UUOO di 7 Dipartimenti dell'Azienda USL di Bologna;
 - **45** (il 46,9% di 96) sono studi condotti in centri sperimentali appartenenti all'IRCCS delle Scienze Neurologiche.

- ❖ **9** (8,6%) sono studi che hanno coinvolto centri sperimentali afferenti per competenza territoriale all'Azienda USL di Bologna (ospedali privati, studi privati, strutture specialistiche accreditate, clinica odontoiatrica ecc...)

Dei **105** studi oggetto di valutazione, **91** (86,7%) sono stati valutati con parere favorevole, **10** (9,5%) non sono stati approvati, **2** (1,9%) sono studi per i quali il CE ha espresso un parere sospensivo e **2** (1,9%) sono studi per i quali il CE ha espresso una richiesta di approfondimenti ancora in attesa di risposta.

Riguardo la tipologia di ricerca, sul totale del **105** studi valutati, si evince che:

- **50** (47,6%) sono studi interventistici che nel dettaglio riguardavano:
 - studi con farmaco (**23**)
 - studi con dispositivi (**7**)
 - studi di chirurgia (**2**)
 - Altro (**18**) (nella definizione di "Altro" rientrano studi che trattano, ad esempio, valutazioni di scale, questionari, studi retrospettivi sulla gestione della malattia o sull'attività della U.O., studi genetici ecc...)
- **55** (52,4%) sono studi osservazioni che nel dettaglio riguardavano:
 - studi con farmaco (**8**)
 - studi con dispositivi (**1**)
 - studi di chirurgia (**1**)
 - Altro (**45**) (nella definizione di "Altro" rientrano studi che trattano, ad esempio, valutazioni di scale, questionari, studi retrospettivi sulla gestione della malattia o sull'attività della U.O., studi genetici ecc...)

Ricerche interventistiche con farmaco

I **23** studi interventisti con farmaco si distribuiscono nelle fasi di sviluppo come segue:

- Fase I (**1**)
- Fase II (**3**)

- Fase III (19)

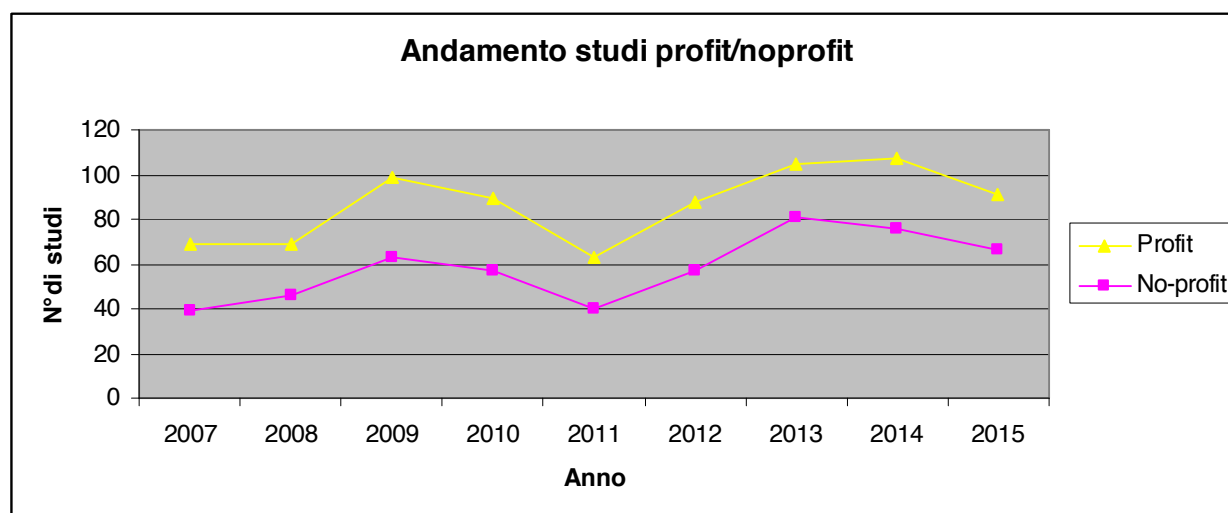
Dei **91** protocolli approvati, **66** (72,5%) sono no-profit e **25** (27,5%) profit.

La successiva tabella dettaglia lo storico dell'attività di ricerca in AUSL di Bologna dal 2007 ad oggi suddividendola in ricerca no-profit e profit. Dal rapporto risulta come nel 2015 il numero di studi no-profit ha abbondantemente doppiato il numero delle ricerche profit.

Tabella 1. - Studi profit/no profit – AUSL Bologna

Studi approvati	2007	2008	2009	2010	2011
No-profit	39	46	63	57	40
Profit	30	23	36	32	23
Rapporto	1.3	2	1.75	1.78	1.74
	2012	1° sem. 2013	2° sem.2013	2014	2015
No-profit	57	53	28	76	66
Profit	31	15	9	31	25
Rapporto	1.84	3.53	3.11	2.45	2.64

Grafico 4.



1.3 Attività di ricerca nell'Azienda USL di Imola

I **19** protocolli di ricerca dell'Azienda USL di Imola sono così suddivisi:

- ❖ **13** (68,4%) sono protocolli che hanno coinvolto strutture dell'Azienda USL di Imola.
- ❖ **6** (31,6%) sono studi che hanno coinvolto centri sperimentali afferenti per competenza territoriale all'Azienda USL di Imola (ospedali privati, studi privati, strutture specialistiche accreditate, ecc...)

Dei **19** studi oggetto di valutazione, **13** (68,4%) sono stati valutati con parere favorevole, **4** (21%) non sono stati approvati, **1** (5,3%) sono studi per i quali il CE ha espresso un parere sospensivo e **1** (5,3%) sono studi per i quali il CE ha espresso una richiesta di approfondimenti ancora in attesa di risposta.

Riguardo la tipologia di ricerca, sul totale del **19** studi valutati, si evince che:

- **8** (42,1%) erano studi interventistici che nel dettaglio riguardavano:
 - studi con farmaco (**5**)
 - studi con dispositivi (**1**)
 - Altro (**2**) (nella definizione di "Altro" rientrano studi che trattano, ad esempio, valutazioni di scale, questionari, studi retrospettivi sulla gestione della malattia o sull'attività della U.O., studi genetici ecc...)
- **11** (57,9%) erano studi osservazioni che nel dettaglio riguardavano:
 - studi con farmaco (**2**)
 - studi con dispositivi (**2**)
 - Altro (**7**) (nella definizione di "Altro" rientrano studi che trattano, ad esempio, valutazioni di scale, questionari, studi retrospettivi sulla gestione della malattia o sull'attività della U.O., studi genetici ecc...)

Ricerche interventistiche con farmaco

I **5** studi interventisti con farmaco si distribuiscono nelle fasi di sviluppo come segue:

- Fase II (**2**)
- Fase III (**3**)

Dei **13** protocolli approvati, **12** (92,31%) sono no-profit e **1** (7,69%) profit.

SECONDA PARTE

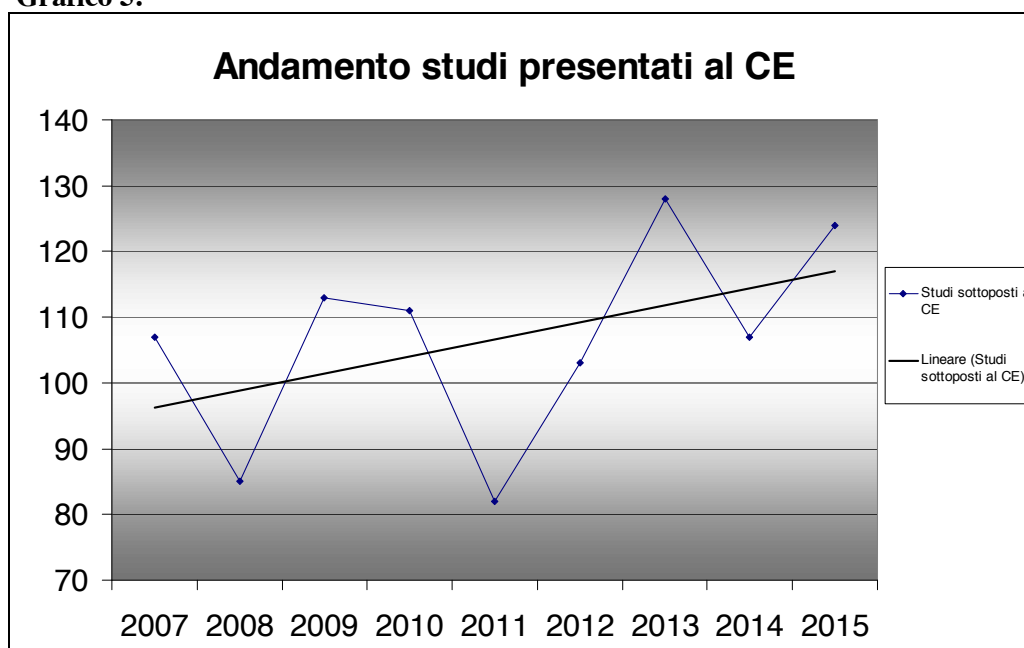
La ricerca nel Comitato Etico Interaziendale Bologna-Imola Azienda USL di Bologna

2. Analisi dei dati da Aprile 2007 a Dicembre 2015 in AUSL di Bologna

L'andamento degli studi negli anni 2007-2011 è stato fluttuante, con un calo importante negli anni 2008 e 2011 ed un picco invece negli anni 2009 e 2010. Nel 2012 e nel 2013 si è osservato un netto incremento degli studi presentati al Comitato. Il 2014 è stato un anno di transizione a causa della riorganizzazione dei Comitati Etici in Italia e nell'AUSL di Bologna l'assenza di un Comitato Etico nei primi 4 mesi dell'anno ha molto probabilmente scoraggiato gli sponsor nella sottomissione dei protocolli di ricerca.

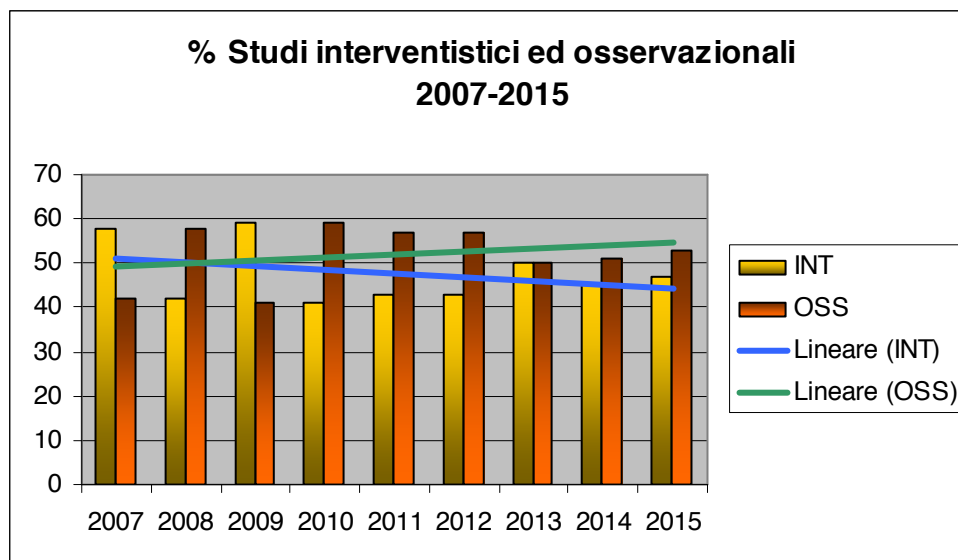
Dopo la riorganizzazione del CE-BI si è osservata una netta ripresa nella sottomissione degli studi con un trend generale positivo.

Grafico 5.



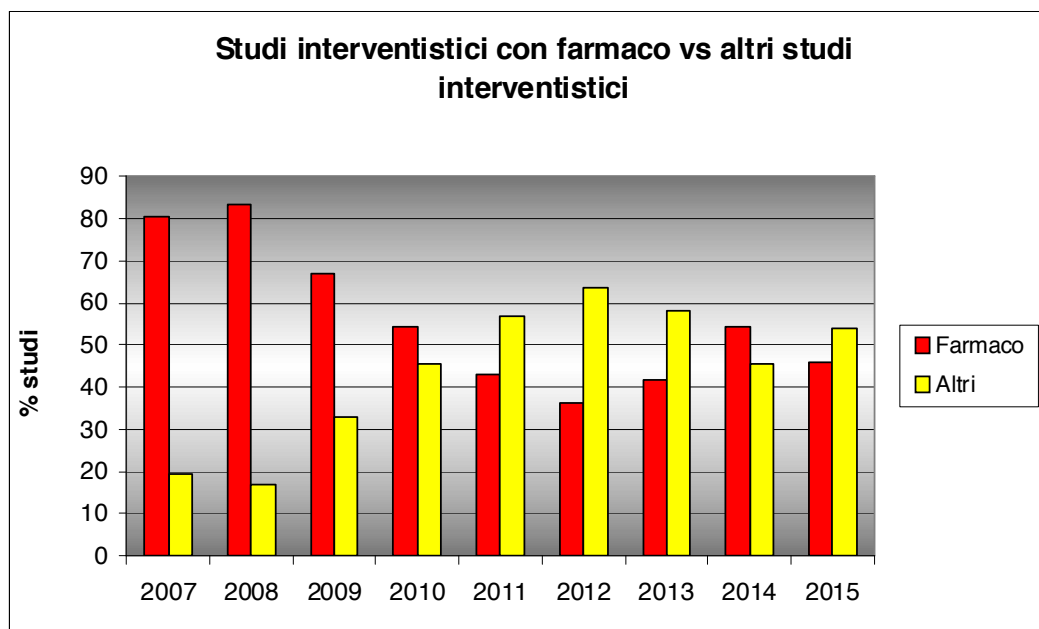
Sull'intero periodo analizzato (9 anni), si è mantenuto costante l'aumento degli studi osservazionali rispetto alle ricerche interventistiche.

Grafico 6.



Osservando il dettaglio degli studi interventistici con farmaco si nota che gli stessi sono progressivamente e costantemente diminuiti a favore di quelli interventistici di altra natura fino al 2013, nel corso del 2014 si è osservata un'inversione di tendenza, ribaltata di poco nel 2015.

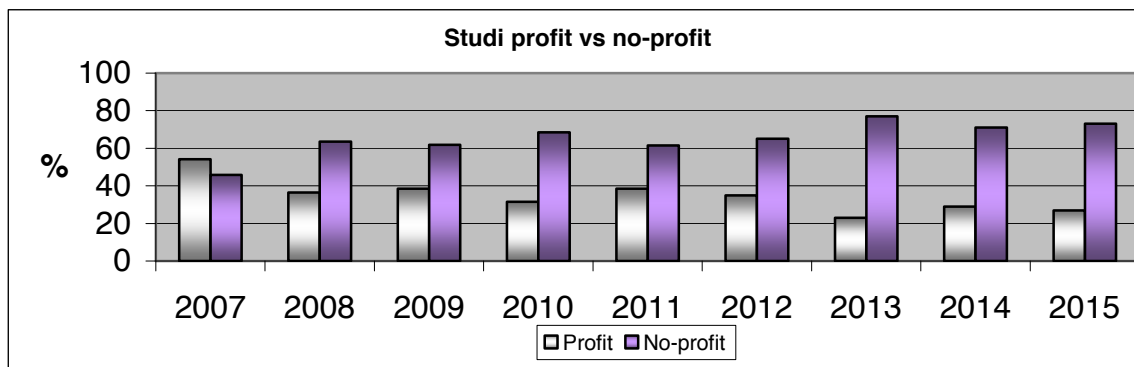
Grafico 7.



Rispetto invece alla natura profit/no-profit degli studi, i dati analizzati suggeriscono le ulteriori seguenti considerazioni:

- nel corso degli anni si è osservato un costante aumento degli studi no-profit accompagnato da una diminuzione di quelli profit;
- dal 2012 si è visto un vistoso aumento degli studi no-profit.

Grafico 8.



Le successive tabella descrivono nel dettaglio come gli studi interventistici con farmaco si distribuiscono sia rispetto alla natura profit/no profit sia rispetto alla fase dello studio.

Tabella 2.

2007 – 2013				
	No-profit		Profit	
	N° studi	%	N° studi	%
Fase I	0		3	2
Fase I/II	0		1	1
Fase II	13	20	33	21
Fase II/III	0		2	1
Fase III	36	55	106	68
Fase IV	16	25	10	7
Totale	65	100	155	100

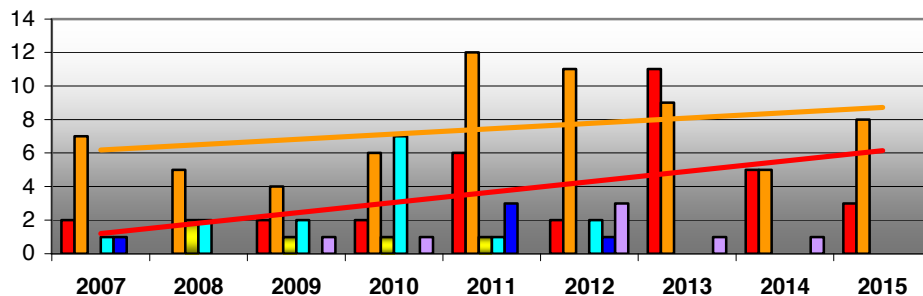
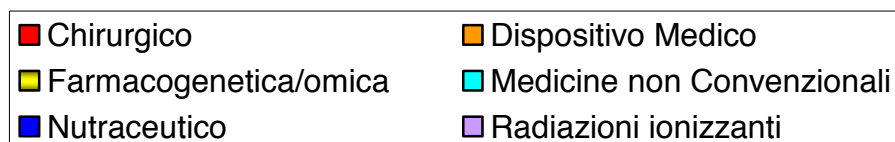
Tabella 3.

2014				
	No-profit		Profit	
	N° studi	%	N° studi	%
Fase I	0		0	
Fase I/II	0		0	
Fase II	0		5	23,8
Fase II/III	0		0	
Fase III	2	50	13	61,9
Fase IV	2	50	3	14,3
Totale	4	100	21	100

	2015			
	No-profit		Profit	
	N° studi	%	N° studi	%
Fase I	0		1	5
Fase I/II	0		0	
Fase II	0		3	14
Fase II/III	0		0	
Fase III	1	100	18	81
Fase IV	0		0	
Totale	1	100	22	100

Stratificando i protocolli relativi alle tipologie di ricerca (ad esclusione degli studi con farmaco e degli studi che rientrano nella definizione di “altro”), si rileva fino al 2013 un tendenza costante all’aumento sia degli studi con dispositivo medico sia degli studi chirurgici.

Grafico 9



Per quanto concerne i tempi di valutazione dei protocolli di ricerca dal data di avvio istruttoria (data nella quale la documentazione è consegnata completa alla segreteria), dalla tabella seguente si rileva che nel corso degli anni le tempistiche sono rimaste sostanzialmente costanti e mediamente in linea con quanto previsto dalla legge, con un leggero aumento nell'ultimo anno. (Il dato è riferito alla prima seduta nella quale lo studio è stato valutato, indipendentemente dall'esito).

Tabella 4.

	Media giorni istruttoria
2007 apr-dic	
<i>Studio interventistico</i>	31
<i>Osservazionale</i>	37
<i>Pre-clinico</i>	2
2008	
<i>Studio interventistico</i>	29
<i>Osservazionale</i>	30
2009	
<i>Studio clinico randomizzato</i>	35
<i>Osservazionale</i>	33
2010	
<i>Studio interventistico</i>	33
<i>Osservazionale</i>	33
2011	
<i>Studio interventistico</i>	27
<i>Osservazionale</i>	28
2012	
<i>Studio interventistico</i>	30
<i>Osservazionale</i>	27
2013	
<i>Studio interventistico</i>	30
<i>Osservazionale</i>	31
2014	
<i>Studio interventistico</i>	36
<i>Osservazionale</i>	36
2015	
<i>Studio interventistico</i>	42
<i>Osservazionale</i>	39

Nel 2015, le entrate per studi ed emendamenti valutati dal CE-BI sono state:

Tabella 5.

	2015
Studi ed emendamenti	172.500 euro

ALLEGATO I – Ulteriori analisi sullo storico della ricerca

Tabella 6. Numero e tipologia studi sottoposti al Comitato Etico

	2007 ¹ (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2007-2015
Studi interventistici	61 (57)	36 (42)	67 (59)	46 (41)	35 (43)	44 (43)	64 (50)	46 (43)	50 (48)	449 (49)
Studi osservazionali	45 (42)	49 (58)	46 (41)	65 (59)	47 (57)	59 (57)	64 (50)	56 (52)	55 (52)	486 (51)
Studi pre-clinici	1 (1)	0	0	0	0	0	0	5 (5)	0	6 (-)
Totale	107	85	113	111	82	103	128	107	105	941
Studi monocentrici	13 (12)	11 (13)	20 (18)	16 (14)	18 (22)	32 (31)	53 (41)	46 (43)	39 (37)	248 (26)
Studi multicentrici	94 (88)	74 (87)	93 (82)	95 (86)	64 (78)	71 (69)	75 (59)	61 (57)	66 (63)	693 (74)
Totale	107	85	113	111	82	103	128	107	105	941
Studi approvati	69 (81)	69 (93)	99 (91)	99 (96)	63 (94)	90 (87)	106 (83)	72 (67)	91 (87)	758 (80)
Studi non approvati	16 (19)	5 (7)	10 (9)	4 (4)	4 (6)	4 (4)	10 (7)	18 (17)	10 (9)	81 (9)
Studi ritirati, senza risposta	22	11	4	8	15	9 (9)	12 (10)	17 (16)	4 (4)	102 (11)
Totale studi	107	85	113	111	82	103	128	107	105	941

Tabella 7. Tipologia dei trattamenti in studio

	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2007-2015 (%)
Chirurgico	2 (2)	0	2 (2)	2 (2)	5 (6)	2 (2)	12 (10)	5 (5)	3 (3)	34 (4)
Dispositivo Medico	7 (7)	4 (5)	5 (4)	7 (6)	9 (11)	11 (11)	9 (7)	5 (5)	8 (8)	65 (7)
Farmaco	67 (63)	42 (49)	58 (51)	53 (48)	30 (37)	27 (26)	34 (27)	29 (27)	31 (29)	371 (39)
Farmacogenetica/omica	0	2	1	1	1	0	0	0	0	5 (0.5)
Medicine non Convenzionali	1	2	2	8 (7)	1	2 (2)	0	0	0	16 (2)
Nutraceutico	1	0	0	0	2	1 (1)	0	0	0	4 (0.25)
Radiazioni ionizzanti	0	0	1	1	0	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0	7 (1)
Con vaccino	n-d	n-d	n-d	n-d	n-d	1 (1)	3 (2)	0	0	4 (0.25)
Senza farmaco/Altro	29 (27)	35 (41)	44 (39)	39 (35)	34 (42)	56 (54)	68 (53)	67 (62)	63 (60)	435 (46)
Totale	107	85	113	111	82	103	128	107	105	941

¹ Nel presente rapporto, i dati relativi all'anno 2007 si riferiscono al periodo aprile – dicembre

Tabella 8. Natura dello studio interventistica con farmaco vs studi interventistici con altri trattamenti

Interventistici	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)
Con farmaco	49 (80)	30 (83)	45 (67)	25 (54)	14 (43)	19 (43)	29 (45)	25 (54)	23 (46)
Altri	12 (20)	6 (17)	22 (33)	21 (46)	21 (57)	25 (57)	35 (55)	21 (45)	27 (54)
Totale studi interventistici	61	36	67	46	35	44	64	46	50

Tabella 9. Natura profit o no-profit degli studi sottoposti al CE

	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2007-2015 (%)
Profit	58 (54)	31 (37)	43 (38)	35 (31)	30 (37)	36 (35)	33 (26)	31 (29)	70 (67)	367 (39)
No-profit	49 (46)	54 (63)	70 (62)	76 (69)	52 (63)	67 (65)	95 (74)	76 (71)	35 (33)	573 (61)
Totale	107	85	113	111	82	103	128	107	105	941

Tabella 10. Natura dello studio (profit/no-profit) vs parere CE

2007	Favorevole	Non Favorevole	Ritirato	Stand-by	TOTALE
No-profit	39	2	4	4	49
Riga %	80	4	8	8	100
Colonna %	57	13	33	67	46
Profit	30	14	12	2	58
Riga %	52	24	21	3	100
Colonna %	44	88	67	33	54
TOTALE	69	16	16	6	107
Riga %	65	15	15	6	100
2008	Favorevole	Non Favorevole	Ritirato	Stand-by	TOTALE
No-profit	46	1	4	3	54
Riga %	85	2	7	6	100
Colonna %	67	20	50	100	64
Profit	23	4	4	0	31
Riga %	74	13	13		100
Colonna %	33	80	50		37
TOTALE	69	5	8	3	85
Riga %	81	6	10	4	100
2009	Favorevole	Non Favorevole	Ritirato	Stand-by	TOTALE
No-profit	63	3	0	4	70
Riga %	90	4		6	100
Colonna %	64	30		100	62
Profit	36	7	0	0	43
Riga %	84	16			100
Colonna %	36	70			38
TOTALE	99	10	0	4	113
Riga %	88	9		4	100
2010	Favorevole	Non Favorevole	Ritirato	Stand-by	TOTALE
No-profit	67	2	2	5	76
Riga %	87	3	3	7	100
Colonna %	68	50	68	100	69
Profit	32	2	1	0	35
Riga %	91	6	3		100
Colonna %	32	50	33		31
TOTALE	99	4	3	5	111
Riga %	88	4	3	5	100
2011	Favorevole	Non Favorevole	Ritirato	Stand-by	TOTALE
No-profit	40	0	0	12	52
Riga %	77			23	100
Colonna %	64			86	63
Profit	23	4	1	2	30
Riga %	77	13	3	7	100
Colonna %	37	100	100	14	37
TOTALE	63	4	1	14	82
Riga %	77	5	1	17	100
2012	Favorevole (%)	Non Favorevole (%)	Ritirato	Stand-by (%)	TOTALE
No-profit	57 (65)	2 (50)	1	7 (78)	67 (65)
Profit	31 (35)	2 (50)	1	2 (22)	36 (35)
TOTALE	88	4	2	9	103
2013	Favorevole (%)	Non Favorevole (%)	Ritirato	Stand-by (%)	TOTALE
No-profit	81 (86)	4 (5)	1	8 (8)	94 (73)
Profit	25 (74)	6 (18)	0	3 (8)	34 (27)
TOTALE	106	10	1	11	128
2014	Favorevole (%)	Non Favorevole (%)	Ritirato	Stand-by (%)	TOTALE
No-profit	58 (79)	5 (27)	0	13 (87)	76 (73)
Profit	15 (21)	13 (73)	0	3 (13)	31 (27)
TOTALE	73	18	0	15	107
2015	Favorevole (%)	Non Favorevole (%)	Ritirato	Stand-by (%)	TOTALE
No-profit	66 (72)	4 (28)	0	0	70 (66)
Profit	25 (28)	10 (72)	0	0	35 (34)
TOTALE	91	14	0	0	105

Tabella 11. Revisione nota informativa al consenso informato

	Studi interventistici (%)	Studi osservazionali (%)	Studi preclinici
2007			
Numero studi	61	45	1
Richiesta revisione	27 (44)	20 (44)	1
Non richiesta revisione	15	14	0
Non applicabile	19	11	0
2008			
Numero studi	36	49	
Richiesta revisione	26 (72)	28 (57)	
Non richiesta revisione	6	17	
Non applicabile	4	4	
2009			
Numero studi	67	46	
Richiesta revisione	34 (51)	24 (52)	
Non richiesta revisione	29	17	
Non applicabile	4	5	
2010			
Numero studi	46	65	
Richiesta revisione	17 (37)	19 (29)	
Non richiesta revisione	19	34	
Non applicabile	10	12	
2011			
Numero studi	35	47	
Richiesta revisione	18 (51)	12 (26)	
Non richiesta revisione	17 (49)	23 (49)	
Non applicabile	0	12 (26)	
2012			
Numero studi	44	59	
Richiesta revisione	25 (57)	20 (34)	
Non richiesta revisione	19 (43)	39 (66)	
2013			
Numero studi	64	64	
Richiesta revisione	22 (34)	10 (15)	
Non richiesta revisione	42 (64)	54 (85)	
2014			
Numero studi	46	56	5
Richiesta revisione	18 (39)	10 (18)	2 (40)
Non richiesta revisione	28 (61)	46 (82)	3 (60)
2015			
Numero studi	50	55	
Richiesta revisione	20 (40)	16 (30)	
Non richiesta revisione	30 (60)	39 (70)	

Tabella 12. Numero di audizioni del Comitato Etico

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Audizioni	37	21	27	11	9	6	9	5	20
Non auditi	60	58	83	77	60	97	119	102	85
Non applicabile	10	6	3	23	13	0	0	0	0
Totale	107	85	113	111	82	103	128	107	105

Tabella 13. Numero di emendamenti per seduta e numero di prese d'atto per seduta

	2007 media	2008 media	2009 media	2010 media	2011 media	2012 media	2013 media	2014 media	2015 media
Emendamenti per seduta	3	4	5	8	6	4	8	9	6
Range emendamenti	0-5	1-7	2-7	3-23	1-12	2-9	5-9	2-13	2-15
Prese d'atto per seduta	23	31	29	40	27	40	35	37	29
Range prese d'atto	18-28	17-49	21-45	24-82	14-36	19-80	23-47	18 - 146	15-53

Tabella 14. Centri sperimentali coinvolti - Anno 2015

Macrostruttura	N. studi
CENTRO PROTESI INAIL	1
CLINICA PRIVATA	3
DIP. CHIRURGICO	8
DIP. EMERGENZA	1
DIP. MATERNO INFANTILE	5
DIP. MEDICO	9
DIP. ONCOLOGICO	14
DIP. DI SALUTE MENTALE E DIPENDENZE PATOLOGICHE	13
DIPARTIMENTO CURE PRIMARIE	1
IRCCS ISTITUTO DELLE SCIENZE NEUROLOGICHE	45
UNIVERSITA DEGLI STUDI DI BOLOGNA	5
TOTALE	105

Centro Sperimentale - Dettaglio	N. studi
CENTRO PROTESI INAIL	1
CLINICA PRIVATA	3
CSM BOLOGNA OVEST	2
DIBINEM DSM - CLINICA ODONTOIATRICA	5
DIBINEM DSM - UNIBO	3
DIPARTIMENTO CURE PRIMARIE	1
DIREZIONE SANITARIA IRCCS	1
DIREZIONE SCIENTIFICA IRCCS	2
DSM - DP AREA CSM	1
DSM - DP SATER	1
U.O.C. ANATOMIA E ISTOLOGIA PATOLOGICA OB	8
U.O.C. ANGIOLOGIA	1
U.O.C. CARDIOLOGIA OB	2
U.O.C. CARDIOLOGIA OM	3
U.O.C. CHIRURGIA A OM	3
U.O.C. CHIRURGIA VASCOLARE OM	1
U.O.C. CLINICA NEUROLOGICA	20
U.O.C. CSM BOLOGNA EST	1
U.O.C. CSM BOLOGNA OVEST	2
U.O.C. DIAGNOSI E CURA MAGGIORE	2
U.O.C. ENDOCRINOLOGIA	1
U.O.C. GASTROENTEROLOGIA OB OM	3
U.O.C. MEDICINA FISICA E RIABILITATIVA OB	4
U.O.C. MEDICINA FISICA E RIABILITATIVA OM	1
U.O.C. MEDICINA RIABILITATIVA INFANTILE.	1
U.O.C. NEONATOLOGIA E UNITA' DI TER.INTENS.NEONAT.	2
U.O.C. NEUROCHIRURGIA OB	1
U.O.C. NEUROLOGIA OB	8
U.O.C. NEUROPSICHIATRIA INFANTILE OM	6
U.O.C. NEURORADIOLOGIA OB	1
U.O.C. ONCOLOGIA OB	6
U.O.C. PEDIATRIA OSPEDALE MAGGIORE	3
U.O.C. PNEUMOLOGIA OB	1

U.O.C. SERT	1
U.O.S.D. RIABILITAZIONE SCLEROSI MULTIPLA	1
UO Area Medica ad Alta Intensività	1
UOSD ENDOSC. DIAGNOSTICA E INTERV.GASTROENT. OM	1
TOTALE	105

APPENDICE 2

1. STUDI SPERIMENTALI CON FARMACO

Ai sensi di quanto previsto dall'Allegato 2 al Decreto del Ministero della Salute del 21 Dicembre 2007 (*“Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico”*), si indicano di seguito – schematicamente – i principali documenti necessari per la richiesta di parere al Comitato Etico competente per territorio.

Modulo di domanda (CTA Form) - secondo il modello di cui all'Appendice 5 al D.M. 21 Dicembre 2007 - contenente, in particolare, le seguenti informazioni: <ul style="list-style-type: none">✓ Identificazione della sperimentazione;✓ Identificazione del Promotore responsabile della domanda;✓ Identificazione del Richiedente;✓ Informazioni su ciascun medicinale sperimentale;✓ Informazioni generali sulla sperimentazione;✓ Popolazione dei soggetti della sperimentazione;✓ Centri coinvolti nella sperimentazione in Italia;
Protocollo di sperimentazione clinica e sinossi (riassunto) dello stesso
Documentazione relativa ai dati di qualità del medicinale sperimentale

Scheda raccolta dati (<i>Case Report Form</i> – CRF)
Foglio informativo e modulo di consenso per la partecipazione allo studio
Foglio informativo e modulo di consenso per il trattamento dei dati personali
Lettera al medico curante
Curriculum Vitae Sperimentatore e dichiarazione di assenza di conflitto di interessi
Certificato di assicurazione
Accordo economico tra Promotore e Centro di Sperimentazione
Eventuale modulistica centro-specifica per la rilevazione delle informazioni in merito alla fattibilità locale

N.B. Con riferimento agli studi sperimentali c.d. “no-profit” con finanziamento esterno, ai documenti sopra indicati occorre aggiungere anche l’accordo economico fra Promotore/Centro di Sperimentazione e Finanziatore.

Con riferimento, poi, agli studi multicentrici occorre altresì allegare:

- ✓ Il parere del Comitato Etico del Centro Coordinatore (se diverso);
- ✓ La lista dei centri partecipanti con i relativi responsabili.

Qualora, infine, lo studio preveda l’analisi di dati genetici si dovrà allegare apposita informativa e consenso al trattamento dei dati genetici stessi.

2. STUDI SPERIMENTALI CON DISPOSITIVO MEDICO

Nella tabella che segue sono indicati i principali documenti da presentare al Comitato Etico territorialmente competente.

Protocollo di sperimentazione clinica e sinossi (riassunto) dello stesso
Scheda raccolta dati (<i>Case Report Form</i> – CRF)
Foglio informativo e modulo di consenso per la partecipazione allo studio
Foglio informativo e modulo di consenso per il trattamento dei dati personali
Lettera al medico curante
Documentazione relativa al Dispositivo Medico oggetto di studio (Manuale d'uso, Scheda Tecnica, Certificazione relativa alla Marcatura CE)
Curriculum Vitae Sperimentatore e dichiarazione di assenza di conflitto di interessi
Certificato di assicurazione
Accordo economico tra Promotore e Centro di Sperimentazione
Eventuale modulistica centro-specifica per la rilevazione delle informazioni in merito alla fattibilità locale

N.B. Con riferimento agli studi sperimentali c.d. “no-profit” con finanziamento esterno, ai documenti sopra indicati occorre aggiungere anche l'accordo economico fra Promotore/Centro di Sperimentazione e Finanziatore.

Con riferimento, poi, agli studi multicentrici occorre altresì allegare:

- ✓ Il parere del Comitato Etico del Centro Coordinatore (se diverso);
- ✓ La lista dei centri partecipanti con i relativi responsabili.

Qualora, infine, lo studio preveda analisi di dati genetici si dovrà allegare apposita informativa e consenso al trattamento dei dati genetici stessi.

3. STUDI OSSERVAZIONALI

Nella tabella che segue sono indicati i principali documenti da presentare al Comitato Etico territorialmente competente:

Protocollo dello studio e sinossi (riassunto) dello stesso
Scheda raccolta dati (<i>Case Report Form</i> – CRF)
Foglio informativo e modulo di consenso per la partecipazione allo studio
Foglio informativo e modulo di consenso per il trattamento dei dati personali
Curriculum Vitae Sperimentatore e dichiarazione di assenza di conflitto di interessi
Accordo economico tra Promotore e Centro di Sperimentazione
Eventuale modulistica centro-specifica per la rilevazione delle informazioni in merito alla fattibilità locale

N.B. Con riferimento agli studi c.d. “no-profit” con finanziamento esterno, ai documenti sopra indicati occorre aggiungere anche l’accordo economico fra Promotore/Centro di Sperimentazione e Finanziatore.

Con riferimento, poi, agli studi multicentrici occorre altresì allegare:

- ✓ Il parere del Comitato Etico del Centro Coordinatore (se diverso);
- ✓ La lista dei centri partecipanti con i relativi responsabili.

BIBLIOGRAFIA

AA.VV., *I comitati etici locali in Emilia Romagna. Dossier 183*, Bologna: Regione Emilia Romagna, 2009.

AA.VV., *Le sperimentazioni cliniche*, a cura di C. Bottari e P. De Angeli. Bologna: Spisa, 2015.

Amdur R. J., ed E. A. Bankert, *Institutional Review Board: Member Handbook*. 3a ed. Sudbury, Mass.: Jones & Bartlett Learning, 2011.

Ashcroft R. E., “The Declaration of Helsinki”. In E. J. Emanuel et al. (a cura di). *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, pp. 141–48. Oxford: Oxford University Press, 2008.

Beecher H. K., “Ethics and Clinical Research”. *The New England Journal of Medicine* 274 (1966): 1354–1360.

Benciolini P. e C. Viafora, “I comitati etici”. In G. Giusti (a cura di), *Trattato di medicina legale e scienze affini*, vol. 1, pp. 683–702. Padova: CEDAM, 1998.

Bompiani A., “La genesi della Convenzione Europea sui Diritti dell’Uomo e la Biomedicina: Una ricostruzione storica”. In E. Furlan (a cura di), *Bioetica e dignità umana: Interpretazioni a confronto a partire dalla Convenzione di Oviedo*, pp. 57–75. Milano: Franco Angeli, 2009.

Borgia L. M., *Manuale di bioetica per la sperimentazione clinica e i comitati etici: Conformità ai principi nelle normative e nei modelli operativi di ricerca*. Torino: C. G. Edizioni Medico Scientifiche, 2008.

CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, 2002. In http://www.cioms.ch/images/stories/CIOMS/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm.

Comitato Nazionale per la Bioetica. “I comitati etici”, 27 febbraio 1992. In <http://presidenza.governo.it/bioetica/pdf/8.pdf>.

Comitato Nazionale per la Bioetica. “I comitati etici in Italia: Problematiche recenti”, 18 aprile 1997. In http://presidenza.governo.it/bioetica/pdf/I_comitati_etici_in_Italia_problematrice_recenti_ok.pdf.

Comitato Nazionale per la Bioetica. Orientamenti per i comitati etici in Italia, 13 luglio 2001. In <http://presidenza.governo.it/bioetica/pdf/47.pdf>.

Comitato Nazionale per la Bioetica. “Mozione sull’attuazione del regolamento (U.E.) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE”, 25 settembre 2015. In http://presidenza.governo.it/bioetica/mozioni/Attua_Reg_Sper_Clinica.pdf.

Council of Europe, Steering Committee on Bioethics, *Guide for Research Ethics Committee Members* (2012). In http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/02_Biomedical_research_en/Guide/Guide_EN.pdf.

Dawson A. J. e S. M. Yentis, “Contesting the Science/Ethics Distinction in the Review of Clinical Research”. *Journal of Medical Ethics* 33 (2007): 165–67.

Eckstein S., *Manual for Research Ethics Committees*. 6a ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.

Emanuel E. J., et al. (a cura di), *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. Oxford: Oxford University Press, 2008.

Emanuel E. J., D. Wendler D. e C. Grady, “What Makes Clinical Research Ethical?” *JAMA* 283, 20 (2000): 2701–2711.

Edwards S., R. Ashcroft e S. S. Kirchin, “Research Ethics Committees: Differences and Moral Judgment. *Bioethics* 18, n. 5 (2004): 408–27.

European Commission – European Medicines Agency, *Report on the Operation of the Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC) and Perspectives for the Future*. Conference held on 3 October 2007 at the EMEA, London. In http://www.eortc.be/services/doc/EUCTD/EC-EMEA_report_CT_20071003.pdf.

European Commission, *European Textbook on Ethics in Research* (2010). In https://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/textbook-on-ethics-report_en.pdf.

Farber Post L. e J. Blustein, *Handbook for Health Care Ethics Committees*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2015.

Furlan E., *Comitati etici in sanità: Storia, funzioni, questioni filosofiche*. Milano: FrancoAngeli, 2015.

Garattini S., V. Bertele e L. Li Bassi, “How Can Research Ethics Committees Protect Patients Better”. *British Medical Journal* 326, n. 7400 (2003): 1199–1201.

Giunta F., “Lo statuto giuridico della sperimentazione clinica e il ruolo dei comitati etici”. *Diritto Pubblico* 2 (2002): 623–44.

Hester D. M. (a cura di), *Ethics by Committee: A Textbook on Consultation, Organization, and Education for Hospital Ethics Committees*. Lanham, Md.: Rowman & Littlefield, 2008.

Hester D. M. e T. Schonfeld, *Guidance for Healthcare Ethics Committees*. Cambridge: Cambridge University Press, 2012.

Immacolato M. e M. Mori, “Comitati etici per la sperimentazione: Storia, funzioni, problemi”. In L. Lenti, E. Palermo Fabris, e P. Zatti (a cura di), *I diritti in medicina*, pp. 705–35. In S. Rodotà e P. Zatti (a cura di), *Trattato di biodiritto*. Milano: Giuffrè, 2011.

Liberati A., “I Comitati Etici nell’era della evidence based medicine”. In A. Liberati (a cura di), *Etica, conoscenza e sanità: Tra ragione e passione*, pp. 353–77. Roma: Pensiero Scientifico Editore, 2005.

Loreti Beghè A. e L. Marini, “La tutela della persona umana nella sperimentazione clinica dei farmaci e il ruolo dei Comitati Etici tra regole internazionali, disciplina comunitaria e normativa italiana”. *Rivista internazionale dei diritti dell'uomo* (1999)

Marsico G., *La sperimentazione umana: Diritti violati / diritti condivisi*. Roma: FrancoAngeli, 2007.

Marsico G., “La sperimentazione clinica: Profili bioetici”. In R. Ferrara (a cura di), *Salute e Sanità*, pp. 626 ss. In S. Rodotà e P. Zatti (a cura di), *Trattato di Biodiritto*. Milano: Giuffrè, 2010.

McGuinness S., “Research Ethics Committees: The Role of Ethics in a Regulatory Authority”. *Journal of Medical Ethics* 34 (2008): 695–700.

Montedoro G., “La sperimentazione clinica sui soggetti vulnerabili e il ruolo dei Comitati Etici”. *Rassegna di Diritto Farmaceutico* (2005): 1-14

National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, 1979.

In <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>.

Nocco L., “Diritti fondamentali e tecniche di tutela degli incapaci: L’esperienza USA e italiana a confronto sul ruolo dei Comitati Etici”. *Rivista italiana di medicina legale* (2004)

Palermo Fabris E., “La sperimentazione clinica: Profili giuridici”. In R. Ferrara (a cura di), *Salute e Sanità*, pp. 643 ss. In S. Rodotà e P. Zatti (a cura di), *Trattato di Biodiritto*. Milano: Giuffrè, 2010.

Portigliatti Barbos M., “La Sperimentazione medica”. In G. Giusti (a cura di), *Trattato di medicina legale e scienze affini*. Padova: CEDAM, 1998.

Spagnolo A. G. e R. Minacori, “Sperimentazione e comitati etici in italia”. In *Clinica e tecnologia nella medicina contemporanea* (Napoli, 21–23 novembre 2012), pp. 153–61. Napoli: Grafica Elettronica, 2013.

Spinsanti S. (a cura di), “Il buono e il cattivo uso dei comitati etici”. *Janus* 16 (inverno 2004): 5–82.

Tognoni G., “La sperimentazione clinica: Le condizioni minime di eticità”. In E. V. Cosmi (a cura di), *Sull’etica della sperimentazione medica*. In *Bioetica: Bioetica: Rivista Interdisciplinare* 1 (1996): 13–32.

UNESCO, *Guide No.1. Establishing Bioethics Committees*, 2005. In <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001393/139309e.pdf>.

UNESCO, *Guide No. 2. Bioethics Committees at Work: Procedures and Policies*, 2006. In <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001473/147392e.pdf>.

UNESCO, *Guide No. 3. Educating Bioethics Committees*, 2007. In <http://unesdoc.unesco.org/images/0015/001509/150970e.pdf>.

UNESCO, *National Bioethics Committees in Action*, 2010. In <http://unesdoc.unesco.org/images/0018/001895/189548e.pdf>

Viafora C. (a cura di), *I Comitati Etici. Una proposta bioetica per il mondo della sanità*. Padova: Fondazione Lanza, 1995

Viafora C., “Comitati etici per la pratica clinica: Ragioni di una proposta e problemi aperti”. *Bioetica: Bioetica: Rivista Interdisciplinare* 21, n. 1 (2013): 64–86.

Videtta C., “I comitati etici nel sistema sanitario”. In R. Ferrara, *Salute e sanità*, pp. 549–78. Milano: Giuffrè, 2010.

In S. Rodotà e P. Zatti (a cura di), *Trattato di Biodiritto*. Milano: Giuffrè, 2010.

NORMATIVA

Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research (Council of Europe). In <http://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/195>.

Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea (Carta di Nizza), 2000. In www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_it_pdf.

Codice di Deontologia Medica, 2014

Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (World Medical Association), 1964. In www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/.

Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”. In *Gazzetta Ufficiale*, 9 agosto 2003, n. 184.

Decreto Legislativo n. 196/2003, “Codice in materia di protezione dei dati personali”. In *Gazzetta Ufficiale*, 29 Luglio 2003, n. 174.

Decreto Legislativo n. 200/2007, “Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l’autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali”. In *Gazzetta Ufficiale*, 9 Novembre 2007, n. 228.

Garante per la protezione dei dati personali, “Autorizzazione al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale”, n. 2/2008. In *Gazzetta Ufficiale*, 21 Luglio 2008, n. 169.

Garante per la protezione dei dati personali, “Linee guida per i trattamenti di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali”. In *Gazzetta Ufficiale*, 14 Agosto 2008, n. 190.

Garante per la protezione dei dati personali, “Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica”. In *Gazzetta Ufficiale*, 29 Dicembre 2016, n. 303.

Garante per la protezione dei dati personali, “Autorizzazione al trattamento dei dati genetici”. In *Gazzetta Ufficiale*, 29 Dicembre 2016, n. 303.

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Decreto 14 luglio 2009, “Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali”. In *Gazzetta Ufficiale Serie Generale*, 14 Settembre 2009, n. 213.

Ministero della Sanità, Decreto Ministeriale 27 aprile 1992, “Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all’immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, in attuazione della direttiva CEE n. 507/91”. In *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale*, 15 giugno 1992, n. 139.

Ministero della Sanità, Decreto Ministeriale 15 luglio 1997, “Recepimento delle linee guida dell’Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”. In *Gazzetta Ufficiale*, 18 agosto 1997, n. 191.

Ministero della Sanità, Decreto Ministeriale 18 marzo 1998, relativo alle Linee guida di riferimento per l’istituzione e il funzionamento dei Comitati etici. In *Gazzetta Ufficiale*, 28 maggio 1998, n. 122.

Ministero della Salute, Decreto Ministeriale 8 maggio 2003, “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”.

In *Gazzetta Ufficiale*, 28 luglio 2003, n. 173.

Ministero della Salute, Decreto Ministeriale n. 17 Dicembre 2004, “Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative all’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell’assistenza sanitaria”.

In *Gazzetta Ufficiale*, 22 Febbraio 2005, n. 43.

Ministero della Salute, Decreto Ministeriale 12 maggio 2006, “Requisiti minimi per l’istituzione, l’organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”. In *Gazzetta Ufficiale*, 22 agosto 2006, n. 194.

Ministero della Salute, Decreto Ministeriale 21 Dicembre 2007, “Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all’Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico”. In *Gazzetta Ufficiale*, 3 Marzo 2008, n. 53.

Ministero della Salute, Decreto 8 febbraio 2013, “Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici”. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale*, 22 Aprile 2013, n. 962.

Nuremberg Code. In

<https://archive.hhs.gov/ohrp/references/nurcode.htm>.

Oviedo Convention. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the

Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (Council of Europe). In

http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/01_Oviedo%20Convention/.

Regione Emilia-Romagna, “Riorganizzazione dei Comitati etici della Regione Emilia-Romagna” (15 luglio 2013). D.G.R. 996/2013.

Regione Emilia-Romagna. “Disposizioni relative ai comitati etici regionali e modifiche alla D.G.R. n. 996/2013” (31 marzo 2014). D.G.R. 414/2014.

Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. In *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, L 158/1, 27 Maggio 2014.

Regolamento (UE) n. 679/2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati). In Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, L 119/1, 4 Maggio 2016.